

# **EINMALAPPLIKATION VON LITHIUMSALZEN**

**- Die Wirkung auf Pharmakokinetik und kardiale Parameter -**

**JOACHIM BREIT**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554609\\_0003](https://archive.org/details/IA41554609_0003)





Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. H. Hippius

Die Einmalapplikation von Lithiumsalzen  
- die Wirkung auf Pharmakokinetik und kardiale Parameter -

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Joachim Breit

aus  
München

1986



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: ..**PROF. DR. H. HIPPIUS**.....

Mitberichterstatter: .....

Dekan: .....**PROF. DR. W. SPANN**.....

Tag der mündlichen Prüfung: ..**27.5.1986**.....

|        |                                                                          |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.     | <u>EINLEITUNG</u>                                                        | 2   |
| 1.1.   | Psychiatrische Indikationen einer Therapie mit Lithium                   | 2   |
| 1.2.   | Lithiumtherapie in der inneren Medizin                                   | 2   |
| 1.3.   | Therapeutisch wirksamer Lithiumspiegel                                   | 2   |
| 1.4.   | Gebräuchlichste Dosierungsmethoden von Lithiumpräparaten                 | 2-3 |
| 1.5.   | Kontraindikationen der Lithiumtherapie                                   | 3   |
| 1.5.1. | Absolute Kontraindikationen                                              | 3   |
| 1.5.2. | Relative Kontraindikationen                                              | 3   |
| 1.6.   | Unerwünschte Wirkungen einer Therapie mit Lithium                        | 4   |
| 1.7.   | Reihenfolge der Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen                 | 4   |
| 1.8.   | Aufzählung der in Deutschland gebräuchlichsten Lithiumpräparate          | 5   |
| 2.     | <u>ZIEL UND PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT</u>                               | 5   |
| 2.1.   | Ziel der Studie                                                          | 5-6 |
| 3.     | <u>METHODIK</u>                                                          | 6   |
| 3.1.   | Patientenauswahl                                                         | 6   |
| 3.2.   | Auswahlkriterien                                                         | 6   |
| 3.3.   | Ausschlußkriterien                                                       | 6-7 |
| 3.4.   | Tabellarische Darstellung der wichtigsten Daten aller Patienten (n = 19) | 7   |
|        | Legende zu Tabelle 3.4.                                                  | 8   |
| 3.5.   | Patientengruppe 1 - 7 (3 ♂ , 4 ♀)                                        | 9   |
| 3.6.   | Änderung des Applikationsschemas                                         | 9   |

|                                                                                                                                                                                     | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.7. Patientengruppe 8 - 16 (6 ♂, 3 ♀)                                                                                                                                              | 10    |
| 3.8. Änderung des Applikationsschemas                                                                                                                                               | 10    |
| 3.9. Patientengruppe 17 - 19 (Kontrollgruppe),<br>(2 ♂, 1 ♀)                                                                                                                        | 11    |
| 3.10. Keine Änderung des Applikationsschemas                                                                                                                                        |       |
| 3.11. Studiendesign                                                                                                                                                                 | 12    |
| 3.12. Zeitliche Gliederung der Studie                                                                                                                                               | 13    |
| 3.13. Zufallsverteilung des Patientenkollektivs                                                                                                                                     | 13    |
| 3.14. Untersuchungsmethoden                                                                                                                                                         |       |
| 3.14.1. Lithium-Serum-Bestimmung                                                                                                                                                    | 13    |
| 3.14.2. 12-Kanal-EKG-Dokumentation                                                                                                                                                  | 14    |
| 3.14.3. Langzeit-EKG-Dokumentation                                                                                                                                                  | 15    |
| 3.15. Vergleich der Ergebnisse von Pharmakokinetik,<br>12-Kanal-EKG, (QT) und Langzeit-EKG-Befunde,<br>vor und nach Änderung des Applikationsschemas                                | 15    |
| 3.15.1. Vergleich der Pharmakokinetik                                                                                                                                               | 15    |
| 3.15.2. Vergleich der längsten $\overline{QT}$ , $\overline{QT}_c$ , $\overline{QT}_{Li.max.}$ ,<br>$\overline{QT}_c Li.max.$                                                       | 15    |
| 3.15.3. Vergleich der Langzeit-EKG-Befunde                                                                                                                                          | 15    |
| 3.16. Statistische Verfahren                                                                                                                                                        | 16    |
| 4. <u>ERGEBNISSE</u>                                                                                                                                                                | 17    |
| 4.1. Pharmakokinetik des Lithiums                                                                                                                                                   | 17-18 |
| 4.1.2. Grafische Einzeldarstellung der Lithiumkon-<br>zentration im Serum, vor ----- und nach<br>----- Umstellung des Applikationsschemas bei<br>Patientengruppe 1 - 7              | 19-26 |
| 4.1.3. Zusammenfassende, grafische Darstellung der<br>Lithiumkonzentration im Serum, vor -----<br>und nach ----- Umstellung des Applikations-<br>schemas bei Patientengruppe 1 - 7. | 27-28 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1.4. Grafische Einzeldarstellungen der Lithiumkonzentration im Serum vor ——— und nach Umstellung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                                                                              | 29-38 |
| 4.1.5. Zusammenfassende grafische Darstellung der Lithiumkonzentration vor ——— und nach ----- Umstellung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                                                                        | 39-40 |
| 4.1.6. Vergleich des Pharmakokinetischen Verhaltens der Lithiumkonzentration im Serum nach Änderung des Applikationsschemas der Patientengruppe 1 - 7                                                                                                                                              | 41-42 |
| 4.1.7. Pharmakokinetisches Verhalten der Lithiumkonzentration im Serum, nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                                                                                           | 42    |
| 4.1.8. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Applikationsänderung, bei Patientengruppe 1 - 7                                                                                              | 43    |
| 4.1.9. Tabellarische Darstellung der maximalen Lithiumkonzentration im Serum im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Applikationsänderung, bei Patientengruppe 1 - 7                                                                                                 | 44    |
| 4.1.10. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Applikationsänderung, bei Patientengruppe 1 - 7                                                    | 45    |
| 4.1.11. Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und der Standardabweichungen (SD) bei maximaler Lithiumkonzentration im Serum, bei Lithiumkonzentration im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh) und bei Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr der Patientengruppe 1 - 7 | 46    |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1.12. | Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung des Applikationschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                                                         | 47    |
| 4.1.13. | Tabellarische Darstellung der, als maximalen ermittelten Lithiumkonzentration im Serum im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                                          | 48    |
| 4.1.14. | Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung des Applikationschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                | 49    |
| 4.1.15. | Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und der Standardabweichungen (SD), der Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr, der maximal gemessenen Lithiumkonzentration und der Lithiumkonzentration, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), vor und nach Änderung des Applikationschemas bei Patientengruppe 8 - 16 | 50    |
| 4.2.    | Zeit nach Erreichen der maximalen Lithiumkonzentration im Serum                                                                                                                                                                                                                                                                   | 51    |
| 4.2.1.  | Tabellarische Darstellung, der Anzahl der Stunden, nach Tabletteneinnahme um 20.00 Uhr, vor und nach Änderung des Applikationsschemas, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum gemessen wurde                                                                                                                       | 51-52 |
| 4.2.2.  | Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), der Anzahl der Stunden (h), nach Tabletteneinnahme (20.00 Uhr), vor und nach Änderung des Applikationsschemas, in welchen die maximale Lithiumkonzentration gemessen wurde, bei Patientengruppe 1 - 7                                                                                    | 53    |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.2.3. | Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), der Anzahl der Stunden (h), nach Tabletteneinnahme (20.00 Uhr), vor und nach Änderung des Applikationsschemas, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum gemessen wurde, bei Patientengruppe 8 - 16                                                                                                      | 54    |
| 4.3.   | Ergebnisse der Langzeit-EKG-Befunde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 55    |
| 4.3.1. | Tabellarische Darstellung der Langzeit-EKG Befunde aller Patienten (n = 19), vor und nach Änderung des Applikationsschemas                                                                                                                                                                                                                                    | 55-56 |
| 4.3.2. | Tabellarische Darstellung der Langzeit-EKG-Befunde der Patientengruppe 1 - 7, im Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung (SD) und Bereich, vor und nach Änderung des Applikationsschemas                                                                                                                                                                 | 57    |
| 4.3.3. | Tabellarische Darstellung der Langzeit-EKG-Befunde der Patientengruppe 8 - 16, im Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung (SD) und Bereich, vor und nach Änderung des Applikationsschemas                                                                                                                                                                | 58    |
| 4.3.4. | Langzeit-EKG-Befunde aller Patienten, vor und nach Änderung des Applikationsschemas                                                                                                                                                                                                                                                                           | 59    |
| 4.4.   | Ergebnisse der 12-Kanal-EKG-Dokumentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 60    |
| 4.4.1. | Tabellarische Übersicht über längsten $\overline{QT}$ , $\overline{QT}_C$ und längstes $\overline{QT}$ , $\overline{QT}_C$ bei maximaler Lithiumkonzentration im Serum ( $\overline{QT}_{Li.max.}$ , $QT_C Li.max.$ ), mit dazugehöriger Herzfrequenz (H.F.) und Ableitungen (Abl.), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei allen Patientengruppen | 60-61 |
| 4.4.2. | Grafische Darstellung des $\overline{QT}_C$ der Patientengruppe 1 - 7, vor ——— und nach ----- Änderung des Applikationsschemas in Korrelation zu $\overline{QT}_C N$                                                                                                                                                                                          | 62    |
| 4.4.3. | Grafische Darstellung des $QT_C$ der Patientengruppe 8 - 16, vor ——— und nach ----- Änderung des Applikationsschemas in Korrelation zu $QT_C N$                                                                                                                                                                                                               | 63    |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.4.4.  | Grafische Darstellung des $\overline{QT}_c$ Li.max. der Patientengruppe 1 - 7, vor ----- und nach ----- Änderung des Applikations-schemas in Korrelation zu $\overline{QT}_c^N$ Li.max.                                                                        | 64    |
| 4.4.5.  | Grafische Darstellung des $\overline{QT}_c$ Li.max. der Patientengruppe 8 - 16, vor ----- und nach ----- Änderung des Applikations-schemas in Korrelation zu $\overline{QT}_c^N$ Li.max.                                                                       | 65    |
| 4.4.6.  | $\overline{QT}_c$ und $\overline{QT}_c$ Li.max. aller Patienten (n = 16) in Korrelation zu $\overline{QT}_c^N$                                                                                                                                                 | 66    |
| 4.4.7.  | Grafische Darstellung der QT-Strecke aller Patienten (n = 16), vor (x) und nach (.) Änderung des Applikationsschemas, in Korrelation zu Herzfrequenzen und dazugehörigem RR (RR = Dauer zwischen 2 RR-Intervallen pro Zeiteinheit msec)                        | 67-68 |
| 4.4.8.  | Grafische Darstellung der $\overline{QT}_{Li.max.}$ -Strecke aller Patienten (n = 16), vor (x) und nach (.) Änderung des Applikationsschemas, in Korrelation zu Herzfrequenz und dazugehörigem RR (RR = Dauer zwischen 2-RR Intervallen pro Zeiteinheit msec). | 69-70 |
| 4.4.9.  | $\overline{QT}$ , $\overline{QT}_{Li.max.}$ , vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei allen Patienten (n = 16), im Vergleich zu $\overline{QT}_c^N$ aus der Normalbereichstabelle von Hegglin und Holzmann                                           | 71    |
| 4.4.10. | Grafische Darstellung der längsten QT-Strecke in Korrelation zu Standardabweichung (+ 10 % bis + 20 %) des $\overline{QT}_c^N$ , vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 1 - 7                                                       | 72    |
| 4.4.11. | Grafische Darstellung der längsten QT-Strecke in Korrelation zu Standardabweichung (10 % bis 20 %) über der $\overline{QT}_c^N$ (siehe Grafik 4.4.2.), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                | 73    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.4.12. <u>Grafische Darstellung der längsten</u><br><u><math>\overline{QT}_{Li.max.}</math> Strecke in Korrelation zu Stand-</u><br><u>ardabweichung (+10 % bis + 20 %) über</u><br><u><math>\overline{QT}_N</math> (siehe Grafik 4.4.3.), vor und nach</u><br><u>Änderung des Applikationsschemas bei</u><br><u>Patientengruppe 1 - 7</u>                                   | 74    |
| 4.4.13. <u>Grafische Darstellung der längsten</u><br><u><math>\overline{QT}_{Li.max.}</math>-Strecke in Korrelation zur</u><br><u>Standardabweichung (+ 10 % bis + 20 %)</u><br><u>über <math>\overline{QT}_N</math>, vor und nach Änderung des</u><br><u>Applikationsschemas bei Patientengruppe</u><br><u>8 - 16</u>                                                        | 75    |
| 4.4.14. <u>Tabellarische Darstellung des längsten</u><br><u><math>\overline{QT}</math>, <math>\overline{QT}_C</math> und <math>\overline{QT}_{Li.max.}</math> und <math>\overline{QT}_C Li.max.</math>,</u><br><u>im Mittelwert (<math>\bar{x}</math>) und Standardabweichung</u><br><u>(SD), vor und nach Änderung der Appli-</u><br><u>kation bei Patientengruppe 1 - 7</u> | 76    |
| 4.4.15. <u>Tabellarische Darstellung des längsten</u><br><u><math>\overline{QT}</math>, <math>\overline{QT}_C</math> und <math>\overline{QT}_{Li.max.}</math> und <math>\overline{QT}_C Li.max.</math>,</u><br><u>im Mittelwert (<math>\bar{x}</math>) und Standardabweichung (SD),</u><br><u>vor und nach Änderung der Applikation</u><br><u>bei Patientengruppe 8 - 16</u>  | 76    |
| 4.4.16.    Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) von $\overline{QT}$ ,<br>$\overline{QT}_{Li.max.}$ und $\overline{QT}_C$ der Patientengruppe 1 - 7<br>zeigt eine Verkürzung ( $\bar{x}$ 0.43, + 0.3)<br>bei den Patientengruppen ( $n = 16$ ), vor<br>und nach Änderung des Applikationsschemas                                                                            | 77    |
| 5. <u>DISKUSSION</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 78    |
| 5.1.          Methodik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 78    |
| 5.1.1.        Patientenauswahl (siehe tabellarische<br>Darstellung 3.4.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 78    |
| 5.1.2.        Auswahlkriterien und Ausschlußkriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 78-79 |
| 5.1.3.        Studiendesign                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 79    |
| 5.1.4.        Pharmakokinetik des Lithiums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 79-80 |
| 5.1.5.        Langzeit-EKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 80    |
| 5.1.6.        12-Kanal-EKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 80-81 |

|                                                                                                                                                                            | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5.2. Ergebnisse                                                                                                                                                            | 81    |
| 5.2.1. Pharmakokinetik der Lithiumkonzentration im Serum, vor und nach Änderung der Applikation bei Patientengruppe 1 - 7                                                  | 81-82 |
| 5.2.2. Pharmakokinetik der Lithiumkonzentration im Serum, vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16                                         | 82    |
| 5.2.3. Vergleich der Pharmakokinetik der Lithiumkonzentration im Serum, vor und nach Änderung der Applikation bei beiden Patientengruppen (n = 16)                         | 82-83 |
| 5.2.4. Zusammenfassende Bemerkungen über die Einnahme von Quilonum retard <sup>R</sup> und Quilonum <sup>R</sup>                                                           | 83    |
| 5.3. Anzahl der Stunden, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum ermittelt wurde                                                                             | 83    |
| 5.3.1. Anzahl der Stunden, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum, bei Patientengruppe 1 - 7, ermittelt wurde                                               | 83-84 |
| 5.3.2. Anzahl der Stunden, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum, bei Patientengruppe 8 - 16, ermittelt wurde                                              | 84    |
| 5.4. Die Wirkung des Lithiums auf elektrophysiologische Parameter                                                                                                          | 84    |
| 5.5. Die QT-Strecke als Ausdruck möglicher Störungen in der Erregungsbildung und -leitung, bei dem Wechsel von der zweimaligen Tagesdosierung zur einmaligen Verabreichung | 85-86 |
| 5.5.1. Vergleich mit der Literatur                                                                                                                                         | 86-88 |
| 5.6. EKG-Befunde der kardiologischen Voruntersuchungen                                                                                                                     | 89    |

|                                                                                                                               | Seite   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 5.6.2. Literaturhinweise                                                                                                      | 89      |
| 5.6.2.1. T-Wellen-Abflachung                                                                                                  | 89-90   |
| 5.6.2.2. Schenkelblock                                                                                                        | 91      |
| 5.6.2.3. Sinusbradykardie                                                                                                     | 91-92   |
| 5.6.3. Zusammenfassung                                                                                                        | 92-93   |
| 5.7. Langzeit-EKG-Befunde                                                                                                     | 94      |
| 5.7.1. Kritische Beurteilung der Langzeit-EKG-Befunde aller Patienten (n = 16), vor und nach Änderung des Applikationsschemas | 94-95   |
| 5.7.2. Vergleich mit der Literatur                                                                                            | 95-97   |
| 6. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>                                                                                                     | 98-99   |
| 6.1. Ergebnisse Pharmakokinetik                                                                                               | 99-100  |
| 6.2. Ergebnisse des 12-Kanal-EKG ( $\overline{QT}$ , $\overline{QT}_c$ )                                                      | 100     |
| 6.3. Ergebnisse der Langzeit-EKG-Dokumentation                                                                                | 100     |
| Literaturliste                                                                                                                | 101-102 |
| Tabellarische Übersicht der kardiologischen Voruntersuchung                                                                   | 107-108 |
| Tabelle von Hegglin und Holzmann                                                                                              | 110     |
| Tabelle der Elektrolytkonzentrationen im Serum von Ka, K und Na aller Patienten                                               | 111     |
| Rohwerttabelle                                                                                                                | 112-113 |

Herrn Professor Dr. med. Hippius danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Oberarzt Dr. med. W. Greil, dessen intensive Betreuung, in Planung, Durchführung und Auswertung der Studie, eine sehr große Hilfe darstellte.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. med. M. Haufe (Medizinische Klinik Innenstadt) für Unterstützung, Beratung und Mithilfe, speziell bei dem Kapitel Kardiologie, herzlich bedanken.

Die klinischen Untersuchungen wurden von Mai 1983 bis November 1983 an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität in München durchgeführt. Dem Pflegepersonal sowie dem Personal des Labors der Psychiatrischen Klinik bin ich für ihre Hilfe zu großem Dank verpflichtet. Besonders möchte ich all den Patienten danken, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden vorgetragen auf dem 13. Nürnberger Symposium der AGNP (5. - 8. Oktober 1983). Veröffentlicht wurden Ergebnisse dieser Studie in der Zeitschrift Pharmacopsychiatry No.I, Volume 18, 106-107 (1985)



## 1. EINLEITUNG

Lithium ist das dritte Element des chemischen Periodensystems. Das erste der Gruppe der Alkalimetalle und mit einem Atomgewicht von 6.393, das spezifisch leichteste Element seiner Gruppe. In wässriger Lösung ist nur das Lithiumion beständig. Das Kation ist die therapeutisch wirksame Form des Lithiums. Im menschlichen Organismus beträgt die mittlere Lithiumkonzentration etwa 0.0043 mval/l (20).

### 1.1. Psychiatrische Indikationen einer Therapie mit Lithium

Die psychiatrische Hauptindikation sind die prophylaktische Anwendung bei affektiven Psychosen sowohl, bei den nur unipolar verlaufenden als auch, bei den bipolar verlaufenden Formen (9).

Durch die prophylaktische Anwendung von Lithiumsalzen nehmen Häufigkeit und Intensität der Erkrankungsphasen ab. Dies ist sowohl bei bipolar, als auch bei unipolar verlaufenden Formen affektiver Psychosen zu beobachten (10). Im Krankheitsverlauf zeigen sich eine verminderte Phasenfrequenz; die krankheitsfreien Intervalle werden länger (10).

Außerdem wirkt Lithium therapeutisch bei der Manie, allerdings mit verzögertem Wirkungseintritt (8).

### 1.2. Lithiumtherapie in der inneren Medizin

Im Bereich der inneren Medizin wird Lithium zur Therapie der Thyreotoxikose und der Granulozytopenie eingesetzt (9).

### 1.3. Therapeutisch wirksamer Lithiumspiegel

Der therapeutisch wirksame Bereich des Lithiumspiegels liegt bei Kontrolle zwölf Stunden nach letzter Tableteneinnahme zwischen 0.8 - 1.2 mval/l (10). Heute werden auch niedrigere Dosierungen mit Lithiumserumspiegel zwischen 0.5 - 1.1 (mval/l) empfohlen (9).

### 1.4. Gebräuchlichste Dosierungsmethoden von Lithiumpräparaten

Am häufigsten zur Applikation gebrachte Lithiumsalze sind Präparate mit Retardwirkung (z.B. Lithiumcarbonat, Lithiumsulfat). Um eine möglichst gleichmäßige Freisetzung und damit Wirkspiegel zu erreichen, werden die Retardpräparate zwei- bis dreimal/die verabreicht.

Neuere Untersuchungen haben nun Hinweise dafür erbracht, daß zumindest die unerwünschten Wirkungen von Lithium an der Niere bei Gabe einer Einmaldosis geringer ausgeprägt sind, als bei der Applikation zwei- bis dreimal über den Tag verteilt.

In tierexperimentiellen Studien an Ratten fanden Plenge et al. (32), daß eine einmalige Lithiuminjektion am Tag zu geringerer Polyurie und zu weniger morphologischen Veränderungen an der Niere führt, als eine gleichmäßige Verfütterung von Lithium.

Bei einer Untersuchung an Patienten unter Lithium bei denen eine Einmalgabe mit einer mehrmaligen Gabe von Lithium verglichen wurde, konnten durch die Messung des 24-Stunden-Urinvolumens und mit Hilfe von Nierenbiopsien die tierexperimentiellen Befunde bestätigt werden (31).

Perry et al. (30) fanden bei Patienten unter Lithium eine Reduktion des 24-Stunden-Urinvolumens um 33 %, bereits zwölf Tage nach Umsetzen von einer mehrmaligen zu einer einmaligen Verabreichung. Als Ursache dafür werden Regenerationsprozesse an der Niere vermutet (32), die durch niedrige Lithiumserumspiegel in der zweiten Tageshälfte nach Gabe einer Einmaldosis ermöglicht werden sollen.

## 1.5. Kontraindikationen der Lithiumtherapie

### 1.5.1. Absolute Kontraindikationen

Akutes Nierenversagen (9).  
Akuter Myokardinfarkt (9).  
Erstes Trimenon der Schwangerschaft (9).

### 1.5.2. Relative Kontraindikationen

Krankheiten der Niere, die mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate einhergehen (9).  
Mysthenia gravis (9).  
Krankheiten des Cerebellums (9).  
Psoriasis (9).  
Hypothyreose (9).  
NNI (Morbus Addison) (9).  
Myeloische Leukämie (9).  
Schwere Störungen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems des Herzens (9).

1.6. Unerwünschte Wirkungen einer Therapie mit Lithium

Zu Beginn einer Behandlung mit Lithium können Nebenwirkungen, wie intermittierende Nausea, vermehrter Stuhlgang, Tremor der Hände, verstärkter Durst und vermehrtes Wasserlassen auftreten. Diese Beschwerden verschwinden meist ein bis zwei Wochen nach Beginn der Therapie.

1.7. Reihenfolge der Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen

- a) Polyurie, sekundäre Polydipsie (9).
- b) Tremor der Hände, Müdigkeit, allgemeine Muskelschwäche (9).
- c) Gewichtszunahme.
- d) Gastrointestinale Beschwerden, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Nausea, selten Erbrechen (9).
- e) Struma (9).
- f) Kardiale Nebenwirkungen:
  - T-Wellen-Abflachung oder T-Wellen-Inversion (1, 4, 5, 17, 25, 36, 42, 44).
  - Senkung der ST-Strecke (17).
  - Vermehrtes Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (1, 25, 40, 41).
  - Verminderung der supraventrikulären Arrhythmien, (41) Auslösung bzw. Steigerung ventrikulärer Arrhythmien (41).
  - SA-Blockierungen (1, 25, 35, 42).
  - AV-Block Gr. I (17, 24, 34).
  - Schenkelblockbilder (17, 34).
  - Absinken der Herzfrequenz (2).
  - Interstitielle Myokarditis und eine Dilatation der linken und/oder rechten Herzkammer (18, 39, 43).
  - Sick-Sinus Syndrom (Sinusknoten-Syndrom, Bradykardie - Tachykardie - Syndrom (34, 44).
- g) Veränderungen der Elektrolytwerte:  
(Anfängliche Natriurese, die sich nach einigen Tagen einstellt. Eine durchschnittliche Erhöhung des Serum-Kalziumspiegels um 10 % wurde auch noch nach mehrwöchiger Behandlung mit Lithium gefunden (9).
- h) Sehr seltene Potenz- und Libidostörungen (9).
- i) Leukozytose (9).
- j) Zu den äußerst raren Beobachtungen gehören Fälle von Hyperparathyreodismus (9).
- k) Makulopopulöse Hautausschläge (9).
- l) Teratogenität (37).

1.8. Aufzählung der in Deutschland gebräuchlichsten Lithiumpräparate

Einfachpräparate

Lithiumacetat (536 mg, 8.1 mmol) Quilonum<sup>R</sup>

Retardpräparate:

Lithiumkarbonat (450 mg, 12.2 mmol) Quilonomeretard<sup>R</sup>

(400 mg, 10,8 mmol) Hypnoreex<sup>R</sup>,

Lithiumsulfat (330 mg, 6 mmol) Lithium-  
Duriles<sup>R</sup>.

2. ZIEL UND PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT

Die oft notwendige Langzeittherapie mit Lithiumsalzen führt, wie bereits im obigen Kapitel erwähnt, bei einigen Patienten zu unerwünschten Wirkungen.

Über Veränderung der renalen Nebenwirkungen, bei Wechsel des Applikations- und Dosierungsschemas von mehrmaliger zu einmaliger Tagesgabe, wird in der Dissertation von J. Bauer (LMU München, 1985) berichtet werden.

Nach neueren Untersuchungen aus den Jahren 1981/82 sollen renale Nebenwirkungen, wie Polyurie, sekundäre Polydipsie die Herabsetzung der renalen Konzentrationsfähigkeit und morphologische Veränderungen der Niere unter der Einmalgabe von Lithium geringer sein, als bei der bisher üblichen zweimaligen oder sogar mehrmaligen Applikation pro Tag (21, 30, 31). Als Ursache dafür werden Regenerationsprozesse an der Niere vermutet, die durch relativ niedrige Serum-Lithiumspiegel in der zweiten Tageshälfte nach Einmalgabe ermöglicht werden sollen (30).

2.1. Ziel der Studie

Die, bei einem Wechsel des Applikations- und Dosierungsschemas, von der gewöhnlichen zwei- bis mehrmaligen Verabreichung von Retardpräparaten auf die Einmaltagesgabe von Retard- oder Einfachtabletten, veränderte Pharmakokinetik des Lithiums im Serum zu erfassen.

- a) Vergleich der höchsten Lithiumspiegelwerte beim Wechsel von mehrmaliger zu einmaliger Applikation.
- b) Vergleich der zwölf und 24 h nach Tabletteneinnahme gemessenen Serumlithiumwerte.

- c) Aufzuzeigen, ob bei hohen Lithiummaximalspiegeln im 12-Kanal-EKG fassbare kardiale Wirkungen entstehen
- d) Langzeitüberprüfung kardialer Rhythmusstörungen (Kontrolle über ein 24 h-Langzeit-EKG).

### 3. METHODIK

#### 3.1. Patientenauswahl

Diese Studie wurde in der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

#### 3.2. Auswahlkriterien

Männliche und weibliche Patienten im Alter von 20 bis 60 Jahren, die bereits auf Lithium eingestellt sind, und die, derzeit stationär oder ambulant in der Klinik behandelt werden.

#### 3.3. Ausschlußkriterien

Vorbestehende ausgeprägte QT-Verlängerungen im EKG.

Schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien (Lown IV a - IV b) \*)

Dekompensierte Herzinsuffizienzen.

Zusatzmedikation mit Antiarrhythmika (außer Beta-Rezeptorenblocker).

\*) Klassifikation ventrikulären Extrasystolen (noch Lown)

- 0 Keine ventrikulären Extrasystolen
- I Ventrikuläre Extrasystolen mit Häufigkeit von unter 30/Stunde
- II Ventrikuläre Extrasystolen mit Häufigkeit über 30/Stunde
- III Multifokale ventrikuläre Extrasystolen
- IV a Couplets (ventrikuläre Bigeminie)
- IV b Kammertachykardie
- V Frühzeitige ventrikuläre Extrasystolen mit R - auf - T - Phänomen.

| Pat.<br>Nr. | G. | Al. | Gew. | L.T.D. | D.L.T | I.C.D | Zusatzmedikation  | Dosis Zu,<br>Med.    |
|-------------|----|-----|------|--------|-------|-------|-------------------|----------------------|
| 1           | m  | 38  | 74.5 | 36.6   | 7     | 296.2 | Perazin           | 200 (mg)             |
| 2           | w  | 46  | 58   | 18.3   | 3     | 295.7 | Per., Indo., Flu. | 200, 100, 20<br>(mg) |
| 3           | w  | 55  | 73.5 | 24.4   | 3.5   | 296.1 |                   |                      |
| 4           | w  | 58  | 76   | 24.4   | 10    | 296.1 | Thyroxin          | 50 (mg)              |
| 5           | m  | 43  | 95   | 24.4   | 4     | 296.3 | Amitriptylin      | 150 (mg)             |
| 6           | m  | 25  | 68   | 36.6   | 3     | 296.3 |                   |                      |
| 7           | w  | 60  | 83   | 24.4   | 11    | 296.1 | β-Acetyl-Digoxin  | 1 (mg)               |
| 8           | w  | 26  | 69   | 24.4   | 3     | 296.2 | Per., Hal., Bip.  | 300, 15, 2<br>(mg)   |
| 9           | w  | 41  | 79   | 30.5   | 9     | 296.3 |                   |                      |
| 10          | w  | 61  | 72   | 36.6   | 12    | 296.1 |                   |                      |
| 11          | m  | 36  | 81   | 24.4   | 0.1   | 296.1 | Clomipramin       | 50 (mg)              |
| 12          | w  | 58  | 71   | 24     | 13    | 295.7 |                   |                      |
| 13          | w  | 47  | 60   | 36.6   | 6     | 296.1 |                   |                      |
| 14          | m  | 40  | 88   | 36.6   | 5     | 296.2 |                   |                      |
| 15          | m  | 47  | 102  | 30.5   | 8     | 296.1 |                   |                      |
| 16          | w  | 30  | 64   | 36.6   | 7     | 296.2 |                   |                      |
| 17          | m  | 53  | 90   | 18.5   | 3     | 296.3 | Ami., Hal.        | 150, 3<br>(mg)       |
| 18          | w  | 25  | 64   | 24.4   | 0.1   | 295.7 | Hal., Lev.        | 20, 400<br>(mg)      |
| 19          | m  | 55  | 96   | 36     | 14    | 296.3 | Lev., Prom.       | 200, 50<br>(mg)      |

3.4. Tabellarische Darstellung der wichtigsten Daten aller Patienten  
( n=19 )

Legende zu Tabelle 3.4.

Nr.: Patientenummer.  
G.: Geschlecht, m = männlich, w = weiblich.  
Al.: Alter (Jahre).  
Gew.: Körpergewicht (kg).  
L.T.D.: Lithium Tagesdosis (mmol/l).  
D.L.T.: Dauer der Lithiumtherapie (Jahre).  
I.C.D.: Diagnose nach I.C.D. (International Classification of Diseases, 9. Revision).

Zu.Med.: Zusatzmedikation (mg/die).

Per.: Perazin (Taxilan<sup>R</sup>).

Indo.: Indometazin (Amuno<sup>R</sup>).

Flu.: Flurazepan (Dalmadorm<sup>R</sup>).

Thyr.: Thyroxin.

Ami.: Amitriptylin (Saroten<sup>R</sup>).

β-A-D.: β-Acetyl-Digoxin (Novodigal<sup>R</sup>).

Hal.: Haloperidol (Haldol<sup>R</sup>).

Bip.: Biperiden (Akineton<sup>R</sup>, Akineton retard<sup>R</sup>).

Clom.: Clomipramin (Anafranil<sup>R</sup>).

Lev.: Levomepromazin (Neurozil<sup>R</sup>).

Prom: Promethazin (Atosil<sup>R</sup>).

3.5. Patientengruppe 1 - 7 ( 3 ♂ , 4 ♀ )

| Al.       |            | Gew.       | L.T.D.    | D.L.T.    | Li.i.S. / 12 h<br>vor nach<br>Umstellung |           |
|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------------------------------------|-----------|
| $\bar{x}$ | 46.4       | 75.6       | 27        | 5.9       | 0.79                                     | 0.99      |
| SD        | $\pm 12.5$ | $\pm 11.6$ | $\pm 6.9$ | $\pm 3.4$ | $\pm 0.14$                               | $\pm 0.2$ |

Tabelle (2). Übersicht über die wichtigsten Daten der Patientengruppe 1 - 7 im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD).

Al.: Alter (Jahre).  
Gew.: Körpergewicht (kg).  
L.T.D.: Lithium Tagesdosis (mmol/l).  
D.L.T.: Dauer der Lithiumtherapie (Jahre).  
Li.i.S./12h.: Lithium Serumspiegel, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme gemessen.

3.6 Änderung des Applikationsschemas

2 x Tag  $\longrightarrow$  1 x Tag

Die Tageslithiumdosis, verabreicht als Quilonum retard<sup>R</sup> zweimal täglich bleibt erhalten. Es erfolgt am Tag 3 ( s. Studiendesign, S. 12 ) eine Änderung der Applikation. Die Gesamtdosis wird um 20.00 Uhr als Lithiumcarbonat ( Quilonum retard<sup>R</sup> ) abends verabreicht.

3.7. Patientengruppe 8 - 16 ( 6 ♂ , 3 ♀ )

| Al.       |            | Gew.       | L.T.D.<br>vor            nach<br>Umstellung |           | D.L.T.    | Li.i.S./12 h<br>vor            nach<br>Umstellung |            |
|-----------|------------|------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|---------------------------------------------------|------------|
| $\bar{x}$ | 42.8       | 76.3       | 31.3                                        | 29.7      | 7         | 0.8                                               | 0.77       |
| SD        | $\pm 11.7$ | $\pm 12.9$ | $\pm 5.4$                                   | $\pm 4.9$ | $\pm 4.1$ | $\pm 0.13$                                        | $\pm 0.17$ |

Tabelle (3). Übersicht über die wichtigsten Daten der Patientengruppe 8 - 16 im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen (SD).

Al.:                    Alter (Jahre).  
Gew.:                Körpergewicht (kg).  
L.T.D.:              Lithium Tagesdosis (mmol/l).  
D.L.T.:              Dauer der Lithiumtherapie (Jahre).  
Li.i.S./12 h.: Lithium Serumspiegel, 12 h nach  
                                         letzter Tabletteneinnahme gemessen.

3.8 Änderung des Applikationsschemas

2 x Tag  $\longrightarrow$  1 x Tag

Die Tageslithiumdosis, verabreicht als Quilonum retard<sup>R</sup> zweimal täglich wird verändert. Am Tag 3 ( s. Studiendesign, S. 12 ) erfolgt eine Änderung der Applikation. Die Gesamtdosis wird abends, 20.00 Uhr, in Form von Lithiumacetat ( Quilonum<sup>R</sup>) verabreicht.

3.9. Patientengruppe 17 - 19 (Kontrollgruppe),  
(2 ♂ , 1 ♀ )

| Al.       |            | Gew.       | L.T.D.    | D.L.T.    | Li.S. / 12 h<br>vor nach<br>Umstellung |            |
|-----------|------------|------------|-----------|-----------|----------------------------------------|------------|
| $\bar{x}$ | 44.3       | 83.3       | 26.2      | 5.7       | 0.79                                   | 0.68       |
| SD        | $\pm 13.7$ | $\pm 13.8$ | $\pm 7.3$ | $\pm 6.0$ | $\pm 0.06$                             | $\pm 0.08$ |

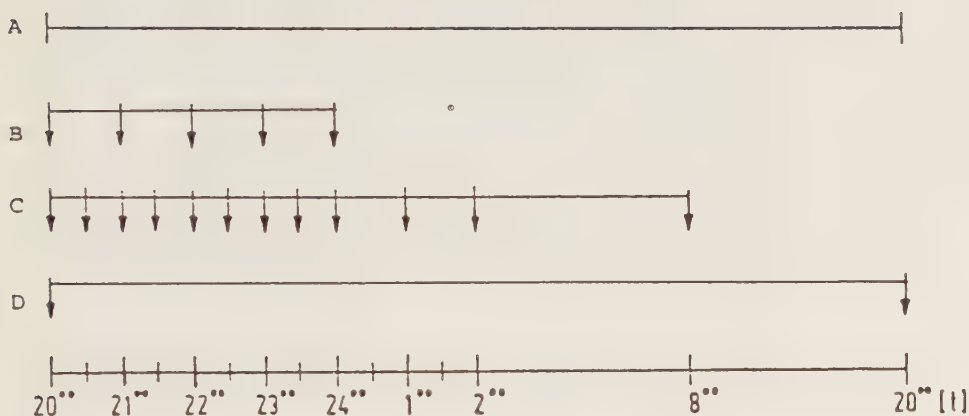
Tabelle (4). Übersicht über die Daten der Patientengruppe 17 - 19 (Kontrollgruppe).

Al.: Alter (Jahre).  
 Gew.: Körpergewicht (kg).  
 L.T.D.: Lithium Tagesdosis (mmol/l).  
 D.L.T.: Dauer der Lithiumtherapie (Jahre).  
 Li.i.S./12 h.: Lithium Serumspiegel, 12 h nach  
 letzter Tabletteneinnahme gemessen.

3.10. Keine Änderung des Applikationsschemas

2 x/Tag  $\longrightarrow$  2 x/Tag

### 3.11. Studiendesign



Tag : 1

Kardiologische Untersuchung, (Dr.med.Haufe, Med.Uniklinik  
Innenstadt) 12-Kanal-EKG, RÖ-Thorax, Elektrolyte Na, K, Ca.

Tag 2 und 3:

A: Langzeit-EKG über 24h.

B: 12-Kanal-EKG ( Abl. I, II, III, aVR, aVF, aVL, V<sub>1-6</sub> ).

C: Bestimmung der Lithiumkonzentration im Serum.

D: Einnahme der Lithiumpräparate ( Ouilonum<sup>R</sup>, Ouilonum retard<sup>R</sup> )

### 3.12. Zeitliche Gliederung der Studie

Am ersten Tag wurden alle Teilnehmer dieser Studie einer kardiologischen Untersuchung unterzogen (Dr. med. M. Haufe, Med. Uniklinik Innenstadt) und eine Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax durchgeführt, sowie die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium bestimmt.

Am zweiten Tag wurden alle Teilnehmer stationär aufgenommen. Um 20.00 Uhr nahmen alle Teilnehmer ihre Lithiumdosis zu sich. Zum gleichen Zeitpunkt wurde der erste 12-Kanal-EKG-Befund dokumentiert, das Langzeit-EKG angelegt und der erste Lithium-Serumspiegel bestimmt. Stündlich wurden nun die Lithiumkonzentration im Serum bestimmt und ein 12-Kanal-EKG angefertigt.

Am dritten Tag, 8.00 Uhr morgens, wurde der Lithium-Serum-Spiegel wiederum bestimmt. Um 20.00 Uhr wurde das Langzeit-EKG abgenommen, und die Patienten nahmen ihre erste Lithium-Einmal-Dosis zu sich.

Bis zum Tage 17 nehmen alle Patienten ihre Lithium-Tages-Dosis um 20.00 Uhr, abends, ein.

Am Tag 17 läuft wiederum das gleiche Untersuchungsschema ab, wie an den Tagen 2 und 3.

### 3.13. Zufallsverteilung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv wurde einer randomisierten Verteilung unterworfen. Sieben Patienten erhielten ihre gewohnte Lithium-Gesamtdosis eines Retardpräparates (Quilonum retard<sup>R</sup>) als Einzelapplikation.

Neun Patienten nahmen ihre Gesamtdosis in Form eines Einfachpräparates (Lithiumacetat, Quilonum<sup>R</sup>) um 20.00 Uhr zu sich.

Bei drei Patienten erfolgte keine Änderung der Applikation oder Dosierung, sie dienten als Kontrollgruppe.

### 3.14. Untersuchungsmethoden

#### 3.14.1. Lithium-Serum-Bestimmung

Lithium wurde im Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität München mit Hilfe der Atomabsorptionsmethode photometrisch bestimmt.

### 3.14.2. 12-Kanal-EKG-Dokumentation

Die EKG-Dokumentation erfolgte in den Abteilungen I, II, III, aVR, aVF, aVL,  $V_1 - V_6$ .

Als Ausdruck einer Störung der Erregungsausbreitung (QRS-Komplex), der totalen Kammererregung (ST-Strecke) und der Erregungsrückbildung (T-Welle), wurden die längsten QT-Strecken aller Ableitungen bestimmt.

Gemessen wurde auch  $\overline{QT}$  zum Zeitpunkt des maximalen Serum-Lithiumwertes ( $\overline{QT}_{Li.max.}$ ).

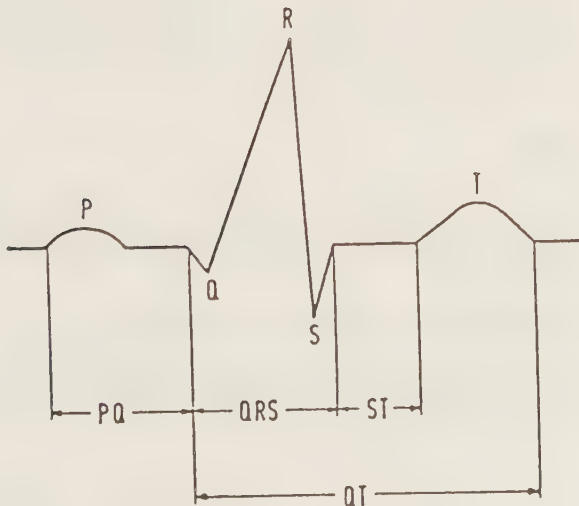
Gemessen wurde die QT Strecke von Beginn der Q-Zacke, bei deren Fehlen von Beginn der R-Zacke, bis zum Ende der T-Welle.

Da QT Herzfrequenzabhängig ist wurde auch das frequenzabhängige  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_C$  bestimmt

$$\overline{QT}_C = \frac{\overline{QT}}{\sqrt{RR}} \quad (\text{Formel nach Hegglin})$$

(RR = Dauer zwischen 2 RR-Intervallen pro Zeiteinheit msec ).

Grafische Darstellung eines EKG mit Aufzeichnung der verschiedenen Streckenverläufe



### 3.14.3. Langzeit-EKG-Dokumentation

Im Langzeit-EKG wurden VES (ventrikuläre Extrasystolen), SVES (supraventrikuläre Extrasystolen), SVT (supraventrikuläre Tachykardien, definiert als 4 konsekutive SVES mit einem Kopplungsintervall von 450 msec), VT (ventrikuläre Zweierversalven, definiert als 2 konsekutive VES mit beliebigem Kopplungsintervall und ventrikuläre Tachykardien, definiert als 3 oder mehr konsekutive VES mit beliebigem Kopplungsintervall) und Asystolien (definiert als die Zeit zwischen zwei RR-Intervallen  $> 1.500$  msec.), dokumentiert.

Als Aufzeichnungsgerät für das 24-Stunden-Langzeit-EKG wurde das pass-winder-2-System der Firma Reynolds verwendet. Die Dokumentation erfolgte kontinuierlich über 24 h.

Die Sensitivität und Spezifität der Erkennungszuordnung von ventrikulären Rhythmusstörungen und Asystolien wurde von Leitner et al. (22) untersucht.

### 3.15. Vergleich der Ergebnisse von Pharmakokinetik, 12-Kanal-EKG, (QT) und Langzeit-EKG-Befunde, vor und nach Änderung des Applikationsschemas.

#### 3.15.1. Vergleich der Pharmakokinetik

Um die Veränderungen der Pharmakokinetik des Lithiumspiegels bei Wechsel des Applikationsschemas aufzuzeigen, werden die Konzentration um 20.00 Uhr, der maximale Spiegel und der Lithiumspiegel, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme, miteinander verglichen.

#### 3.15.2. Vergleich der längsten $\overline{QT}$ , $\overline{QT}_C$ , $\overline{QT}_{Li.max.}$ , $\overline{QT}_C Li.max.$

Es werden, sowohl die insgesamt längsten  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_C$ , als auch die längsten  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_C$  bei maximaler Konzentration des Lithiums bei Veränderung des Applikationsschemas verglichen.

#### 3.15.3. Vergleich der Langzeit-EKG-Befunde

Verglichen werden vor und nach Wechsel des Applikationsschemas die Langzeit-EKG-Befunde (VES, SVES, VT, SVT, Asystolien).

### 3.16. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgt unter Zugrundelegung folgender Daten:

- Die Meßwerte werden direkt zum Mittelwertvergleich herangezogen.
- Um die Veränderungen innerhalb der Patientengruppen bewerten zu können, wurden im Student-t-Test für abhängige Stichproben die Mittelwerte der einzelnen Untersuchungsbefunde vor und nach Umstellung des Applikationsschemas verglichen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Pharmakokinetik des Lithiums

- 4.1.1. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum ( mmol/l ) um 20.00 Uhr, der maximalen Konzentration und der Konzentration, 12 h nach Tabletteneinnahme ( 8.00 Uhr ), vor und nach Umstellung des Applikationsschemas, bei allen Patienten ( n = 19 ).

Legende zu Tabellarischer Darstellung 4.1.1.:

vor: vor Applikationsänderung  
2x/die Quilonum retard<sup>R</sup>.

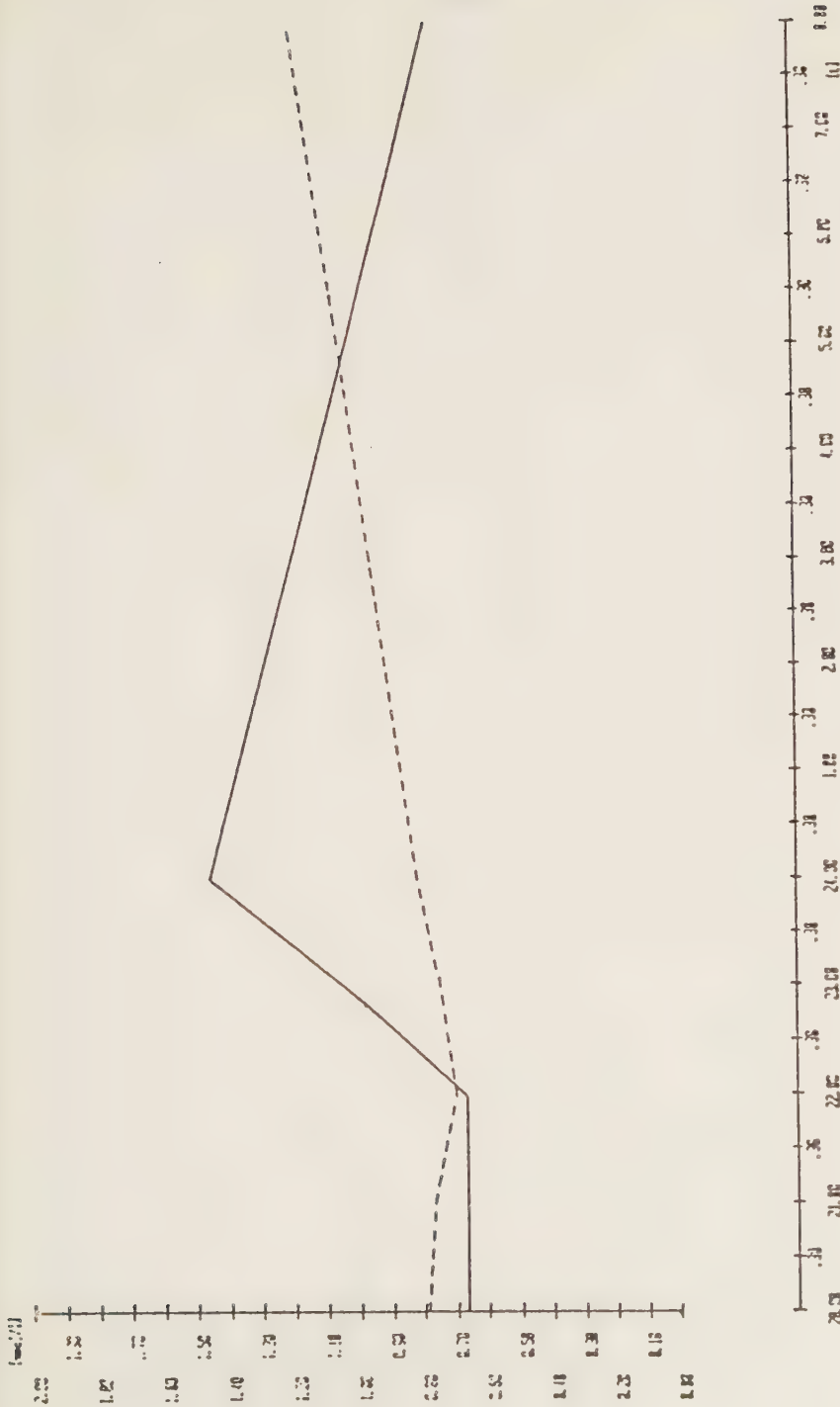
nach: nach Applikationsänderung  
1x/die, Patientengruppe 1 - 7,  
Quilonum retard<sup>R</sup>.  
Patientengruppe 8 - 16,  
Quilonum<sup>R</sup>.

max.

Li.i.S.: maximale Lithiumkonzentration im Serum.

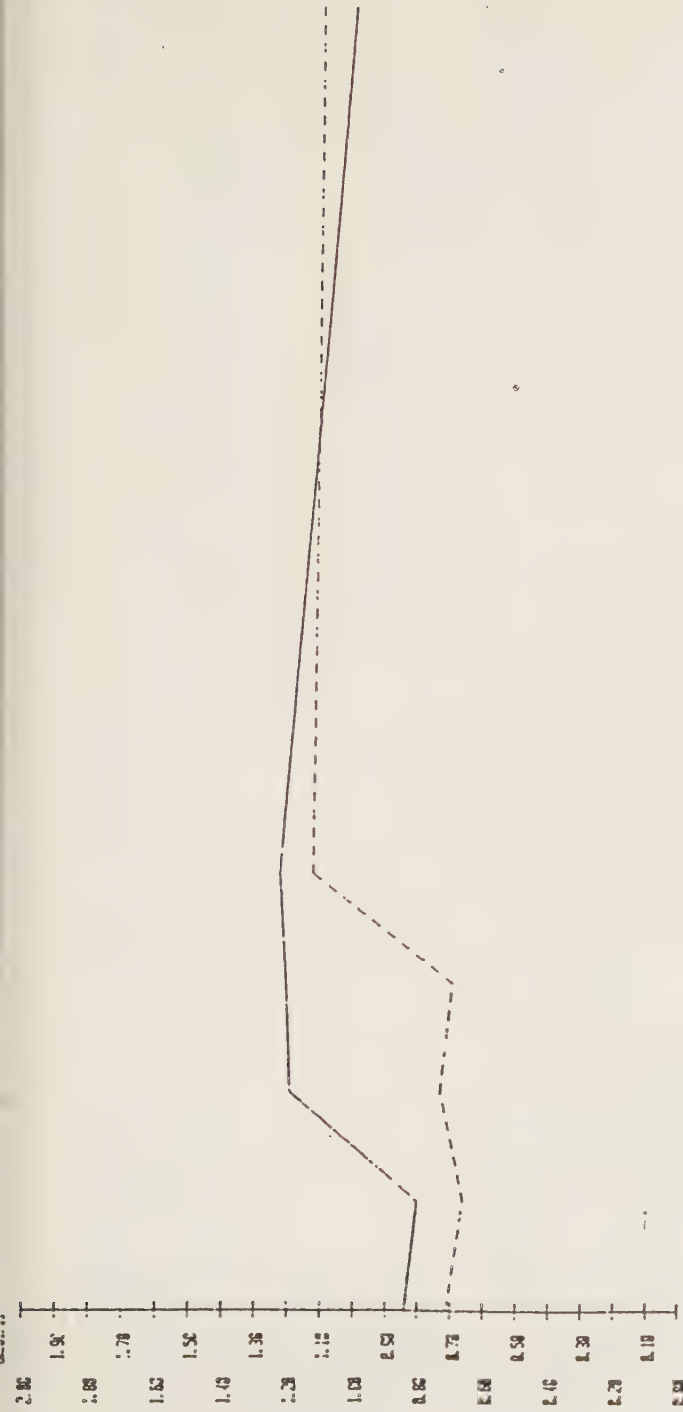
| Patienten | 20 Uhr |      | max. Li.i.S. |      | 8 Uhr |      |
|-----------|--------|------|--------------|------|-------|------|
|           | vor    | nach | vor          | nach | vor   | nach |
| 1         | 0.67   | 0.79 | 1.46         | 0.82 | 0.77  | 1.2  |
| 2         | 0.56   | 0.46 | 1.2          | 0.44 | 0.67  | 0.7  |
| 3         | 0.84   | 0.71 | 1.22         | 1.12 | 0.99  | 1.09 |
| 4         | 0.8    | 0.59 | 1.18         | 1.6  | 0.7   | 0.91 |
| 5         | 0.54   | 0.62 | 0.93         | 1.27 | 0.62  | 0.94 |
| 6         | 0.92   | 0.77 | 1.18         | 1.59 | 0.97  | 1.26 |
| 7         | 0.66   | 0.71 | 1.08         | 1.73 | 0.78  | 0.86 |
| 8         | 0.45   | 0.29 | 0.8          | 1.02 | 0.6   | 0.62 |
| 9         | 0.7    | 0.59 | 0.84         | 1.68 | 0.84  | 0.98 |
| 10        | 0.57   | 0.38 | 1.16         | 1.45 | 0.8   | 0.7  |
| 11        | 0.4    | 0.27 | 0.88         | 1.2  | 0.49  | 0.6  |
| 12        | 0.64   | 0.38 | 0.98         | 1.48 | 0.5   | 0.77 |
| 13        | 0.53   | 0.45 | 1.55         | 2.28 | 0.78  | 0.78 |
| 14        | 0.58   | 0.49 | 0.92         | 1.38 | 0.68  | 0.82 |
| 15        | 0.35   | 0.33 | 0.81         | 1.18 | 0.65  | 0.6  |
| 16        | 0.68   | 0.66 | 1.28         | 1.88 | 0.74  | 1.07 |
| 17        | 0.43   | 0.6  | 0.75         | /    | 0.58  | 0.82 |
| 18        | 0.53   | 0.5  | 0.9          | 0.8  | 0.7   | 0.54 |
| 19        | 0.8    | 0.92 | 0.9          | 1.27 | 0.72  | 0.85 |
|           |        |      |              |      |       |      |

- 4.1.2. Grafische Einzeldarstellung der Lithiumkonzentration im Serum, vor \_\_\_\_\_ und nach ----- Umstellung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 1 - 7.



Patient 1

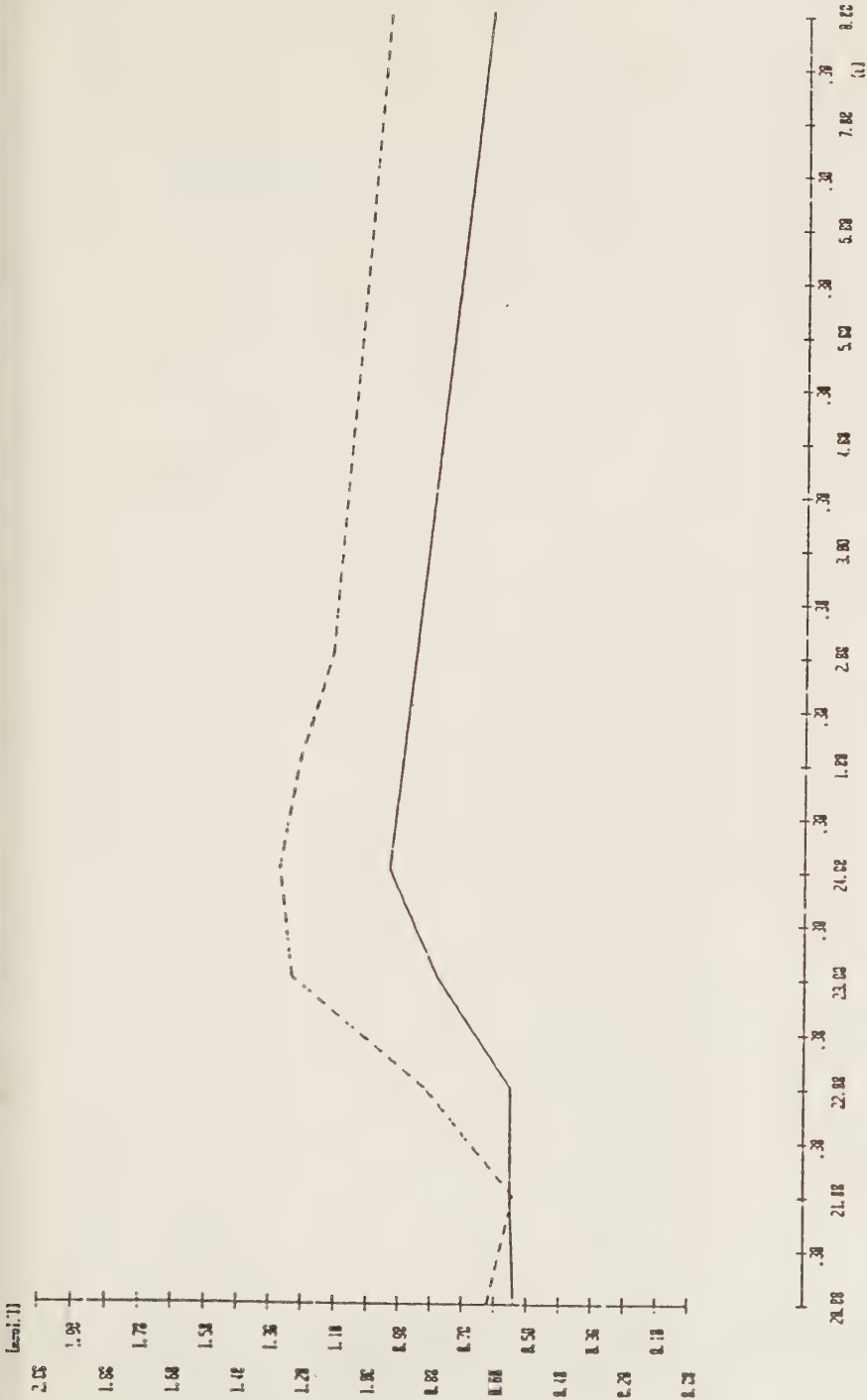




Patient 3



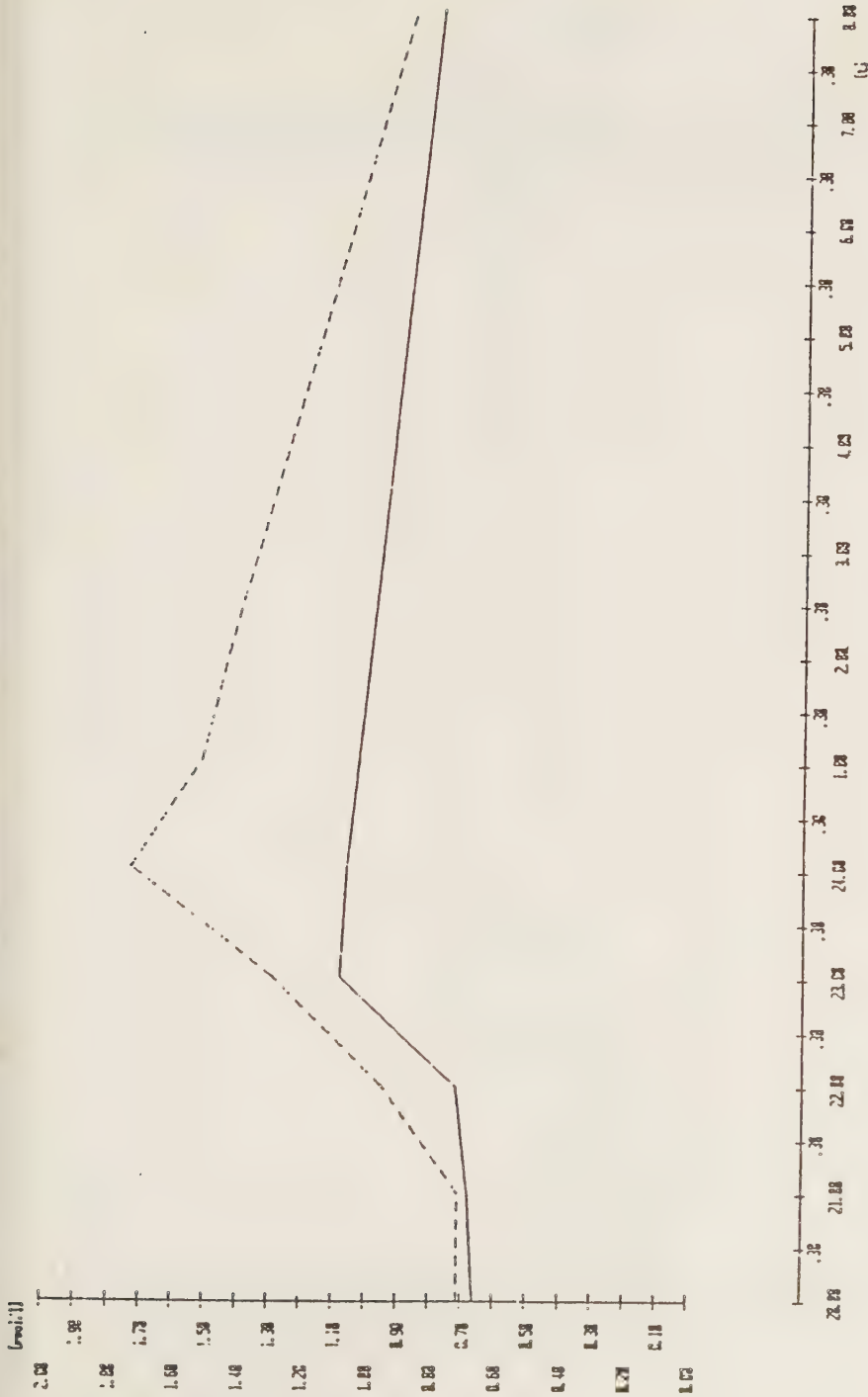
Patient 4



Patient 5

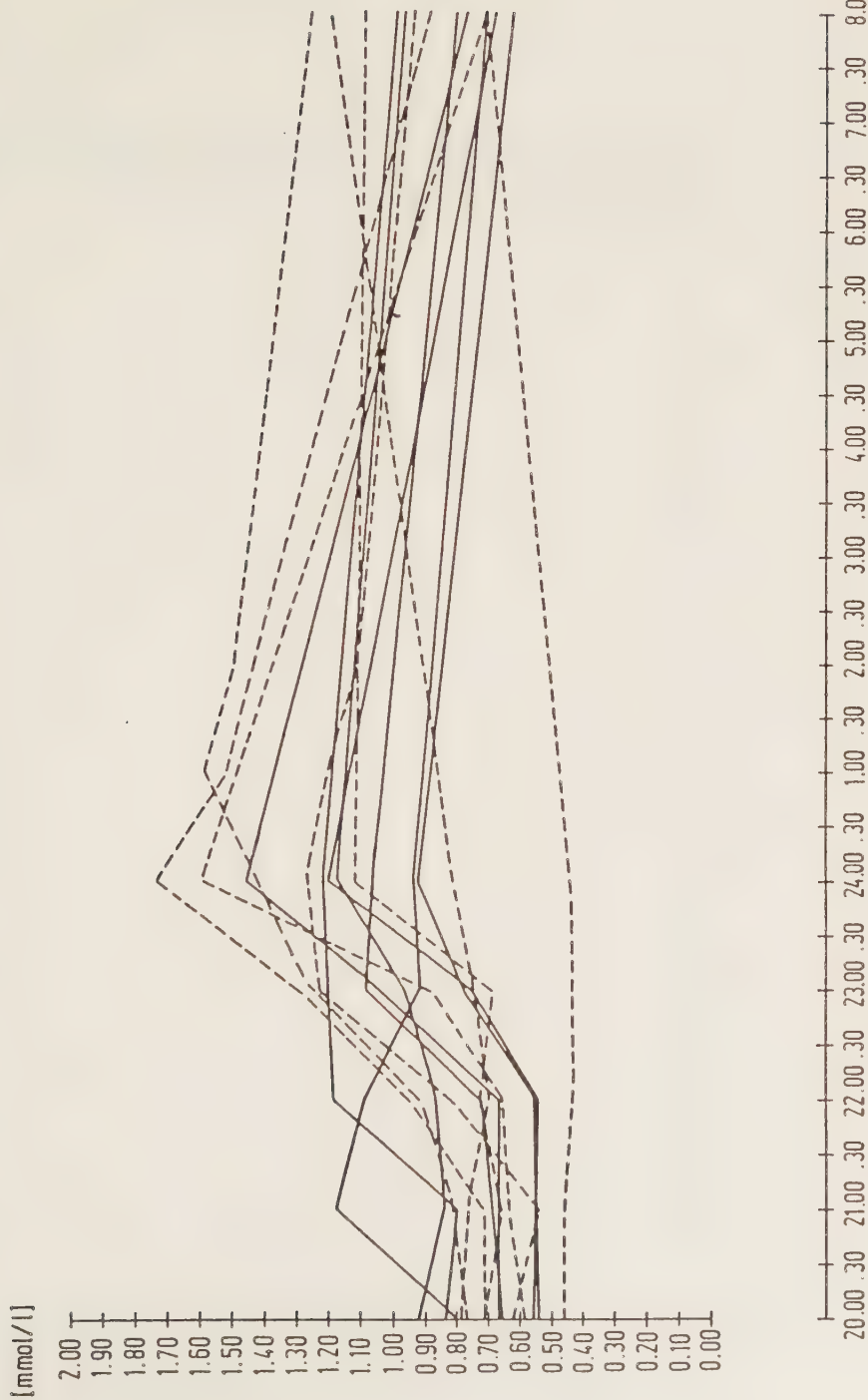


Patient 6

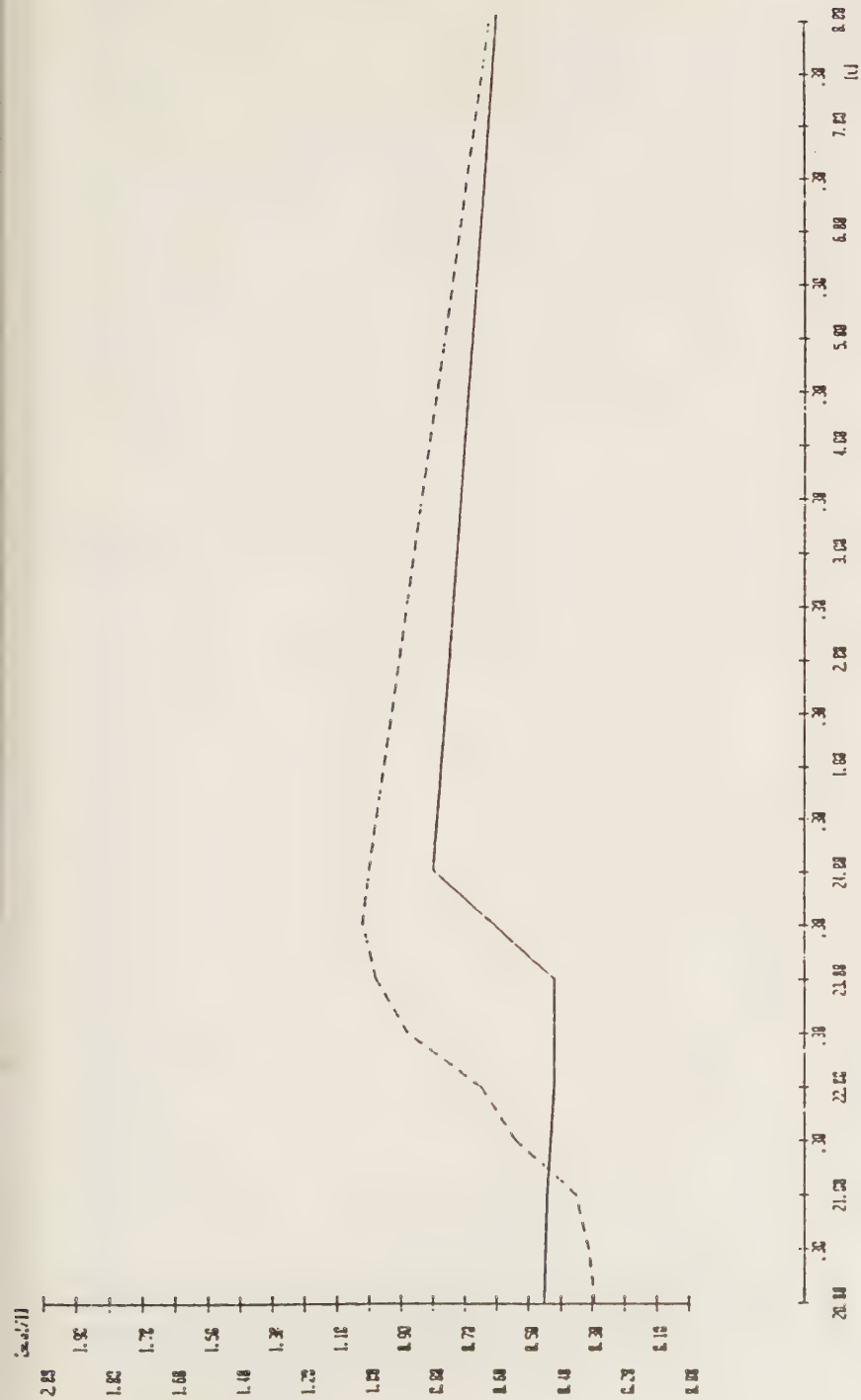


Patient 7

- 4.1.3. Zusammenfassende, grafische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum, vor \_\_\_\_\_ und nach ----- Umstellung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 1 - 7.

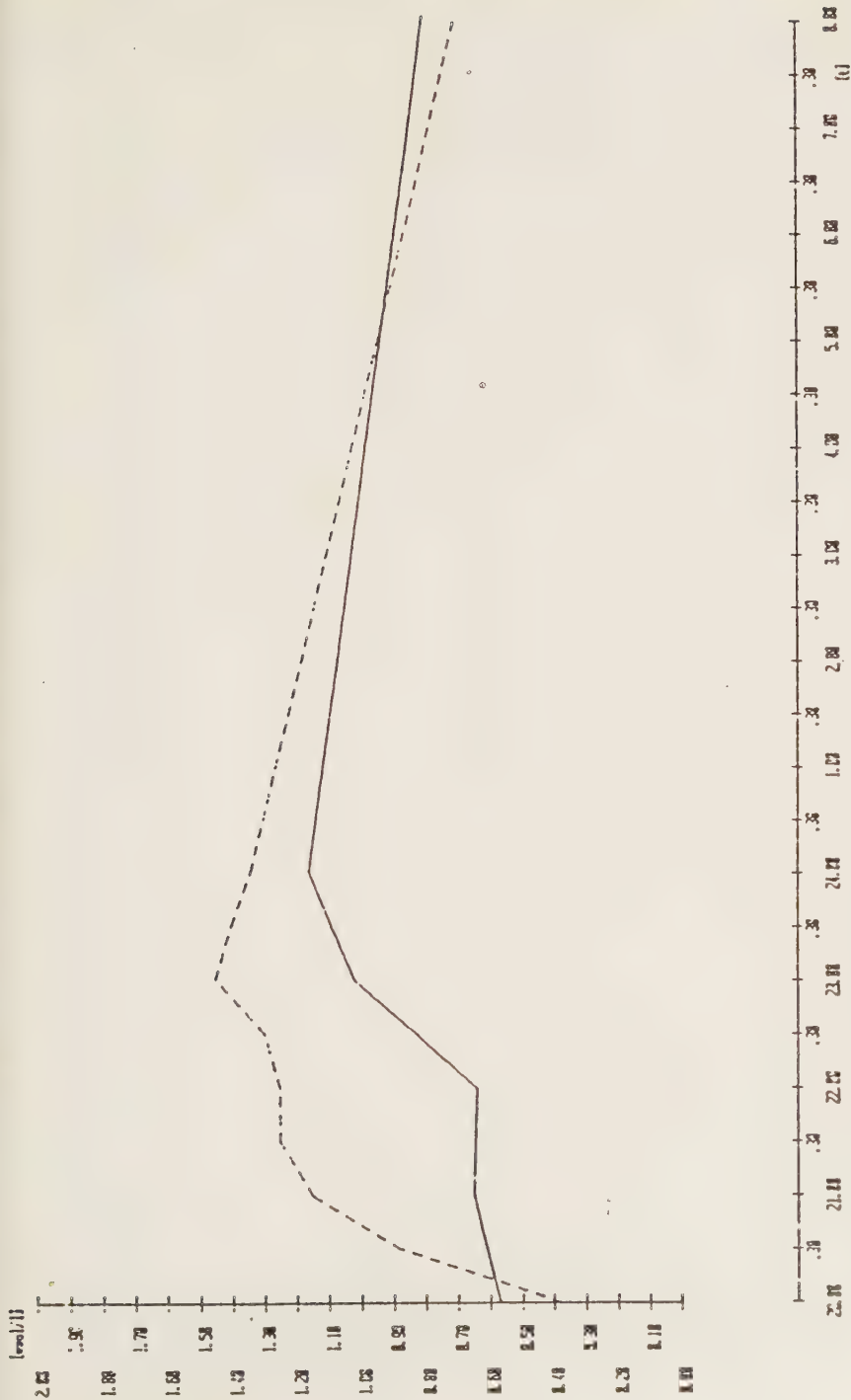


- 4.1.4. Grafische Einzeldarstellungen der Lithiumkonzentration  
im Serum vor \_\_\_\_\_ und nach ----- Um-  
stellung des Applikationsschemas bei Patientengruppe  
8 - 16.

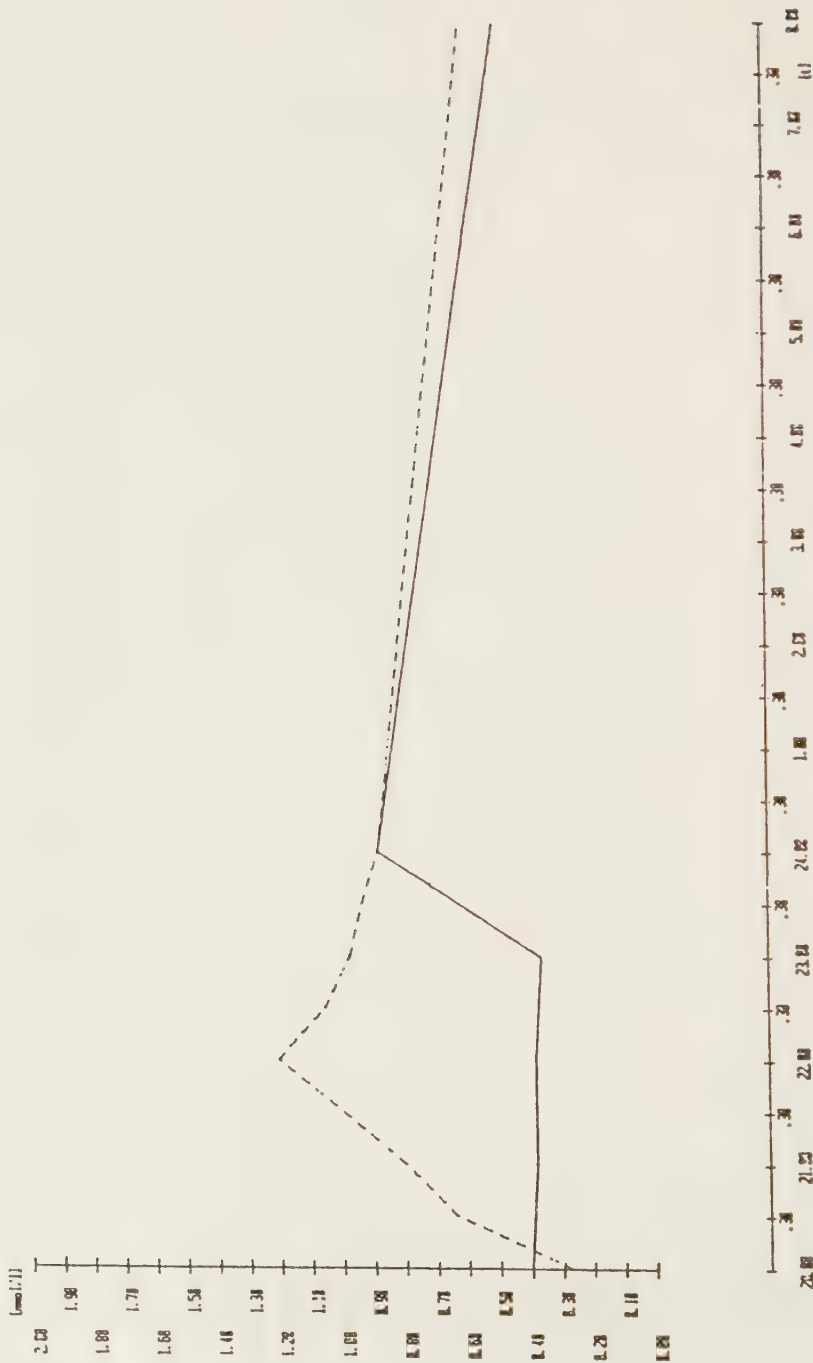


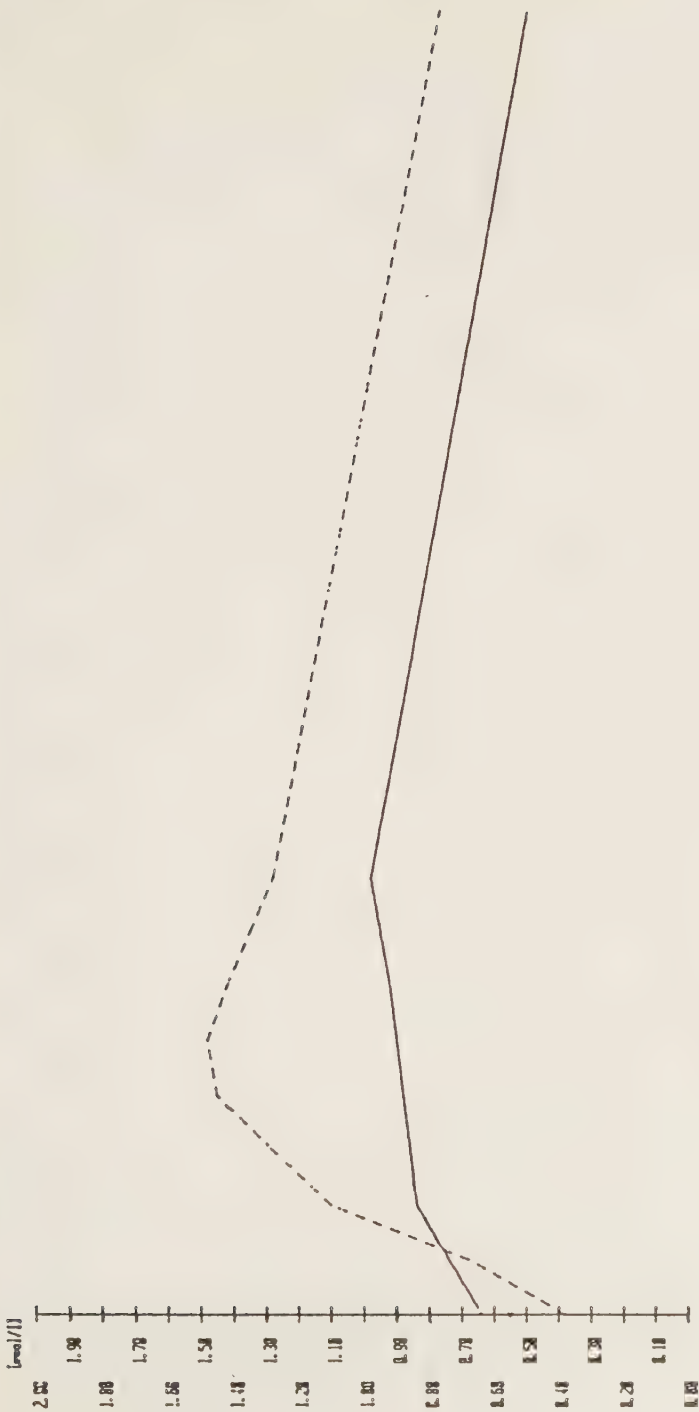
## Patient 8



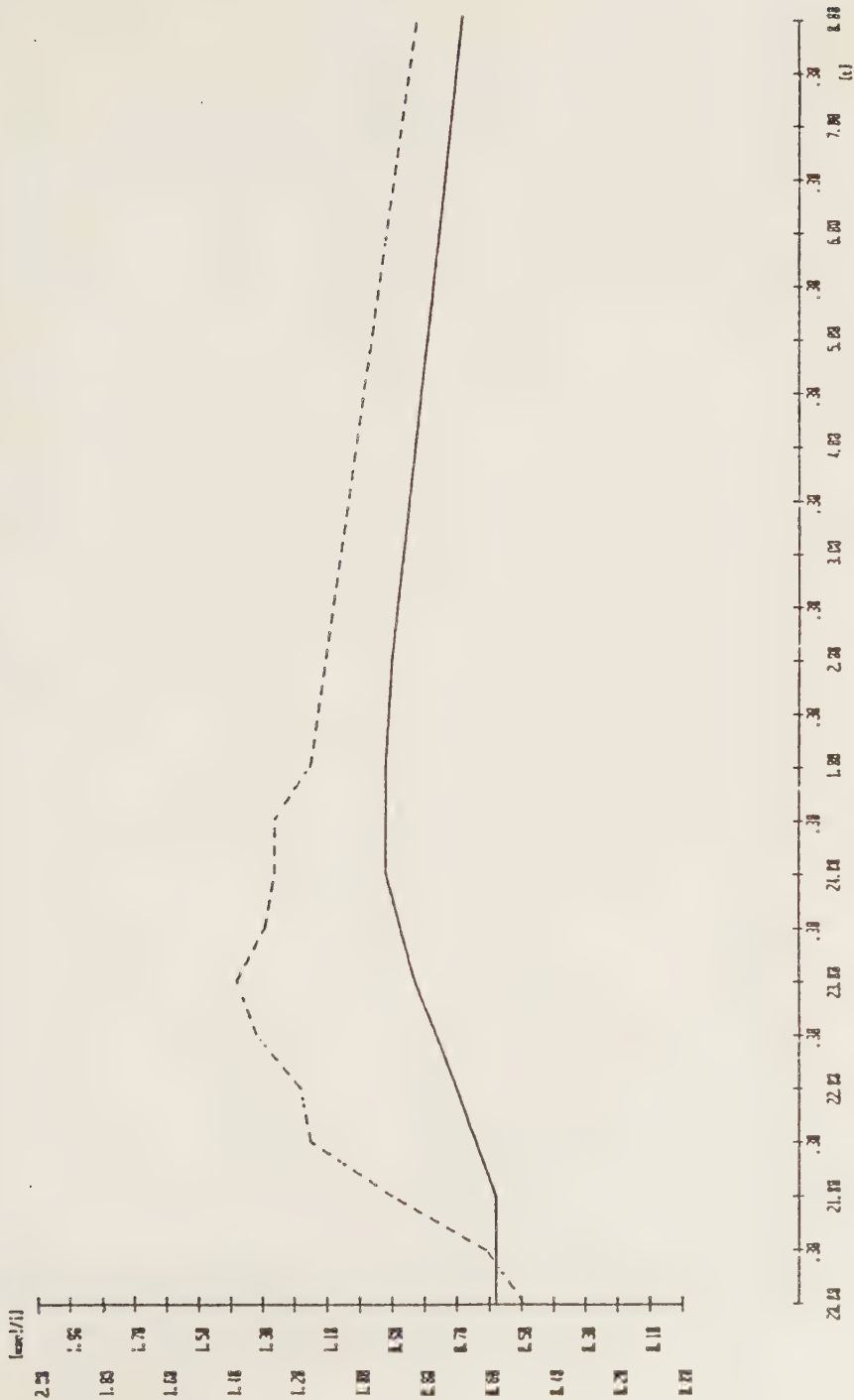


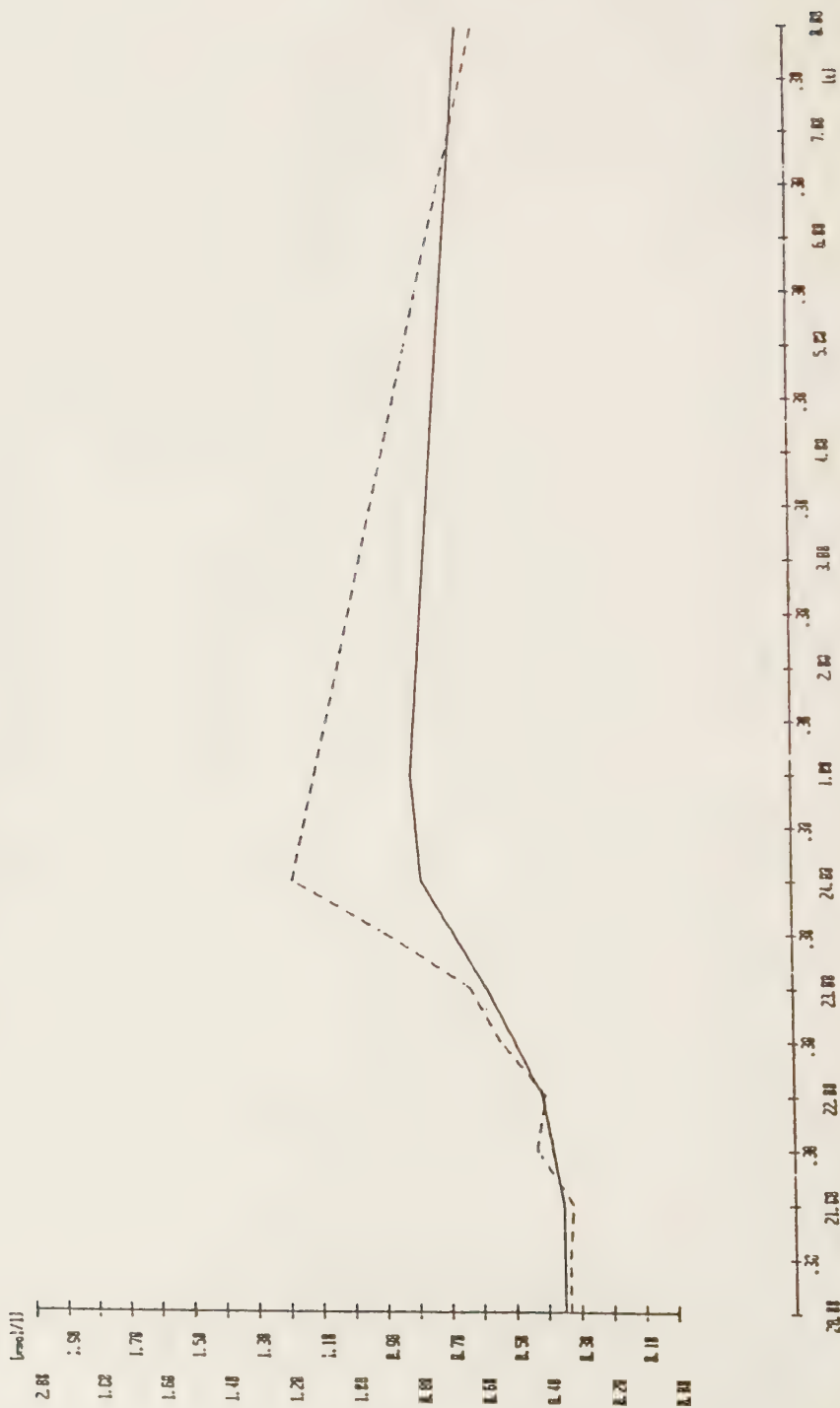
Patient 10





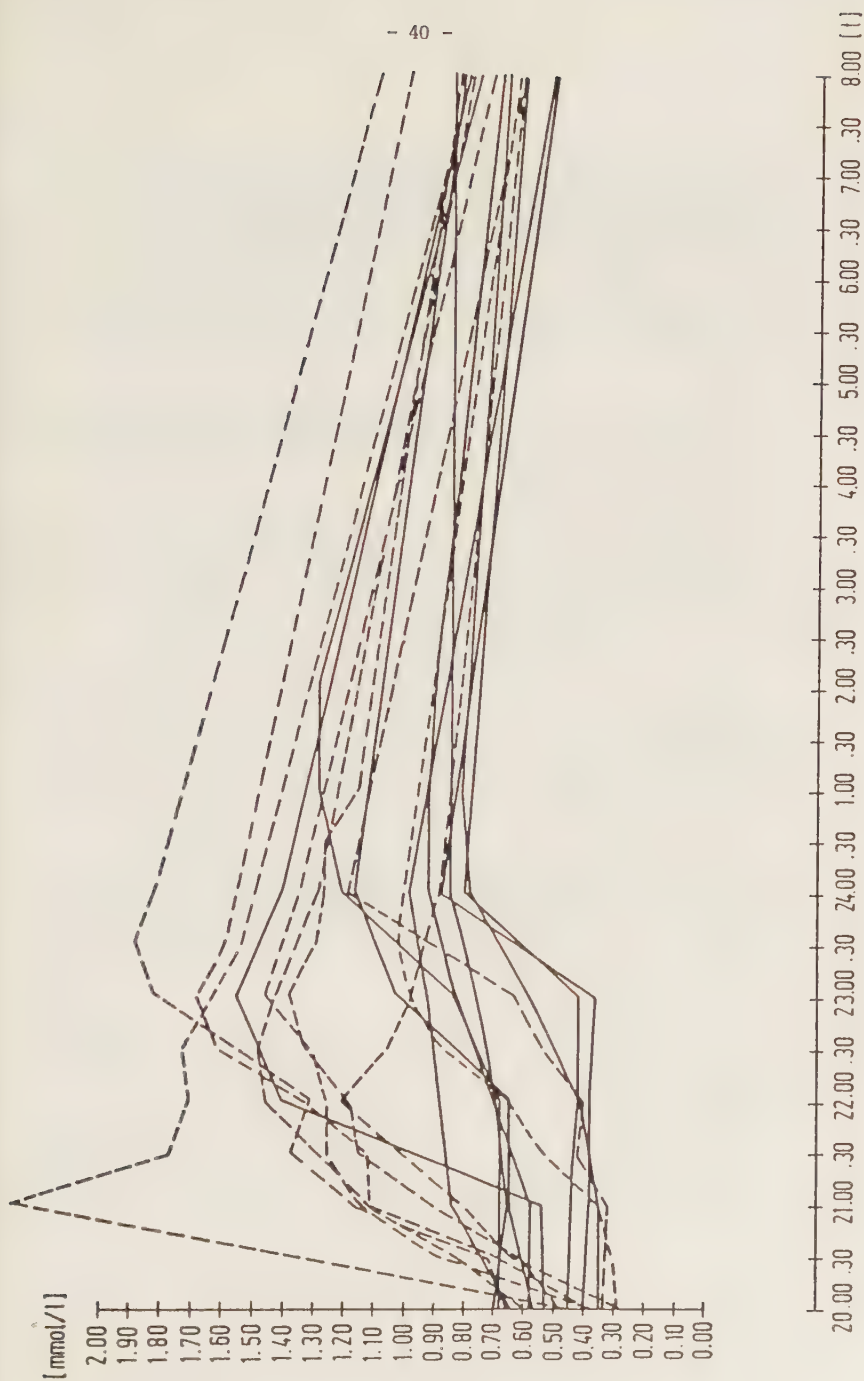








- 4.1.5. Zusammenfassende grafische Darstellung der Lithiumkonzentration vor \_\_\_\_\_ und nach -----  
Umstellung des Applikationsschemas bei Patienten-  
gruppe 8 - 16.



4.1.6. Vergleich des Pharmakokinetischen Verhaltens der Lithiumkonzentration im Serum nach Änderung des Applikationsschemas der Patientengruppe 1 - 7

Beim Betrachten der grafischen Darstellungen der Pharmakokinetik von Lithium, bei Patienten 1, 2 und 3, fällt auf, daß, durch die nur 4 h andauernde Bestimmung des Lithiums, der Maximalwert sicher nicht erfaßt wurde.

Bei Patient 1 ist der 8.00 Uhr Wert (1.2 mmol/l) höher, als der, 4 h nach Medikamenteinnahme gemessene Wert (0.82 mmol/l). Beide Meßwerte wurden nach Änderung der Applikation bestimmt.

Bei Patient 2 verhält sich die Kinetik nach Umstellung ebenso. Auch hier ist der 8.00 Uhr Frühwert (0.7 mmol/l) höher, als der 4 h nach Tabletteneinnahme erfaßte Wert (0.44 mmol/l).

Bei Patient 3 ist der nach 4 h gemessene Wert (1.12 mmol/l), im Verhältnis zu dem vor Änderung der Applikation erfaßten Wert (1.22 mmol/l) niedriger ausgefallen. Der 8.00 Uhr Frühwert beträgt noch 1.09 mmol/l. Auch hier wäre wahrscheinlich eine Maximalkonzentration des Lithiums im Serum außerhalb des erfaßten Zeitraums zu erwarten.

Da Patient 4 Lithium verhältnismäßig schnell resorbiert, ersichtlich aus dem vor Änderung der Applikation erfaßten Maximalwert (1.18 mmol/l), der schon eine Stunde nach Tabletteneinnahme erreicht wird, ist anzunehmen, daß durch den 4-h-Wert (1.6 mmol/l) auch die maximale Lithiumkonzentration im Serum erfaßt wurde.

Die maximale Lithiumkonzentration im Serum wird bei Patient 5 sowohl vor, als auch nach Änderung der Applikation, 4 h nach Tabletteneinnahme, erreicht (0.93, 1.27 mmol/l).

Die maximale Lithiumkonzentration nach Applikationsänderung von Patient 6 wird 5 h nach Tabletteneinnahme gemessen (1.59 mmol/l).

Da der maximale Lithiumwert bei Patient 6 vor Änderung der Applikation schon 4 h nach Tabletteneinnahme (1.18 mmol/l) erfaßt wird, konnte auch hier die maximale Lithiumkonzentration im Serum, bei Einmalgabe, zum richtigen Zeitpunkt dokumentiert werden.

4.1.7. Pharmakokinetisches Verhalten der Lithiumkonzentration im Serum, nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16

Alle Patienten erreichen in einem Zeitraum zwischen 1 - 4 h bei Einmalgabe von Quilonum die maximale Lithiumkonzentration im Serum.

Hier reichte, die im Studiendesign vorgesehene vierstündige Meßdauer nach Tabletteneinnahme aus.

Es wurden Spitzenwerte einer Lithiumkonzentration im Serum bis zu 2.28 mmol/l, (Patient 13), gemessen. Der um 20.00 Uhr nach Applikationsänderung, also 24 h nach letzter Tabletteneinnahme, gemessenen Werte der Lithiumkonzentration liegen bei allen Patienten unter Werten, die vor Applikationsänderung gemessen wurde.

Bei der zweimaligen Gabe pro die von Quilonum retard liegen die Werte, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme gemessen, von zwei Patienten (Patient 10, 0.8 ——— 0.7 mmol/l, Patient 15, 0.65 ——— 0.6 mmol/l) unter den, vor Applikationsänderung gemessenen Werten.

Die anderen sieben Patienten erreichen bei Einmalgabe in den, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme, gemessenen Lithiumkonzentrationen im Serum, höhere Werte wie vor Applikationsänderung.

- 4.1.8. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Applikationsänderung, bei Patientengruppe 1 - 7

|           | vor        | nach       |
|-----------|------------|------------|
| $\bar{x}$ | 0.71       | 0.66       |
| SD        | $\pm 0.14$ | $\pm 0.12$ |
| t-Test    | n.s.       |            |

4.1.9. Tabellarische Darstellung der maximalen Lithiumkonzentration im Serum im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Applikationsänderung, bei Patientengruppe 1 - 7

|           | vor        | nach       |
|-----------|------------|------------|
| $\bar{x}$ | 1.17       | 1.22       |
| SD        | $\pm 0.16$ | $\pm 0.46$ |
| t-Test    | n.s.       |            |

- 4.1.10. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Applikationsänderung, bei Patientengruppe 1 - 7
- 

|           | vor        | nach      |
|-----------|------------|-----------|
| $\bar{x}$ | 0.79       | 0.99      |
| SD        | $\pm 0.14$ | $\pm 0.2$ |
| t-Test    | $p < 0.01$ |           |

- 4.1.11. Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und der Standardabweichungen (SD) bei maximaler Lithiumkonzentration im Serum, bei Lithiumkonzentration im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh) und bei Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr der Patientengruppe 1 - 7
- 

In der Tendenz ist der Mittelwert der maximalen Lithiumkonzentration im Serum ( $\bar{x}$  1.22 mmol/l, SD + 0.46) bei Einmalgabe höher als der, ( $\bar{x}$  1.17 mmol/l, SD + 0.16) bei gewöhnlichen (2 x / die) Applikationsweise.

Der Mittelwert ( $\bar{x}$  0.99 mmol/l, SD + 0.2) der Konzentration des Lithiums im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 h früh), zeigt eine signifikante Erhöhung ( $p < 0.01$ ).

Der, bei Tabletteneinnahme um 20.00 Uhr erfaßte Mittelwert ( $\bar{x}$  0.71 mmol/l, SD + 0.14) fällt bei Einmalgabe ab ( $\bar{x}$  0.66 mmol/l, SD + 0.12).

- 4.1.12. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16

|           | vor        | nach       |
|-----------|------------|------------|
| $\bar{x}$ | 0.54       | 0.43       |
| SD        | $\pm 0.12$ | $\pm 0.13$ |
| t-Test    | $p < 0.01$ |            |

- 4.1.13. Tabellarische Darstellung der, als maximalen ermittelten Lithiumkonzentration im Serum im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16.
- 

|           | vor          | nach       |
|-----------|--------------|------------|
| $\bar{x}$ | 1.02         | 1.50       |
| SD        | $\pm 0.26$   | $\pm 0.39$ |
| t-Test    | $p < 0.0001$ |            |

- 4.1.14. Tabellarische Darstellung der Lithiumkonzentration im Serum, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16

|           | vor        | nach       |
|-----------|------------|------------|
| $\bar{x}$ | 0.68       | 0.77       |
| SD        | $\pm 0.13$ | $\pm 0.17$ |
| t-Test    | n.s.       |            |

- 4.1.15. Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und der Standardabweichungen (SD), der Lithiumkonzentration im Serum um 20.00 Uhr, der maximal gemessenen Lithiumkonzentration und der Lithiumkonzentration, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16
- 

Bereits der Vergleich der Mittelwerte<sub>um 20.00 h</sub> zeigt bei der Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> einen statistisch signifikanten Abfall ( $p < 0.01$ ).

Auch der Vergleich der Mittelwerte, der maximal erreichten Lithiumkonzentration im Serum, zeigen einen signifikanten Unterschied ( $p < 0.0001$ ). Der Grund dafür ist die wesentlich schnellere Resorptionsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit des Lithiumacetats (Quilonum<sup>R</sup>).

Bei einigen Patienten werden Lithiumspitzenwerte bis zu 2.2 mmol/l (Patient 13) und 1.88 mmol/l (Patient 16) erreicht.

Bei allen Patienten erfolgt der Abfall der Lithiumkonzentration bei Einmaldosierung wesentlich schneller als bei der<sub>herkömmlichen</sub> Zweimalgabe mit Quilonum retard<sup>R</sup>.

Der 8.00 Uhr Frühwert liegt im Mittelwertvergleich bei der Einmalgabe von Lithiumacetat höher als bei der zweimaligen Gabe von Lithiumcarbonat ( $\bar{x}$  0.68 mmol/l, SD  $\pm$  1.3 versus  $\bar{x}$  0.77 mmol/l, SD  $\pm$  1.7)

4.2. Zeit nach Erreichen der maximalen Lithiumkonzentration im Serum

4.2.1. Tabellarische Darstellung, der Anzahl der Stunden, nach Tabletteneinnahme um 20.00 Uhr, vor und nach Änderung des Applikationsschemas, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum gemessen wurde

Legende zur Tabellarischen Darstellung 4.2.1.

h/max.Li.i.S.: Anzahl der Stunden, nach Tabletten-einnahme um 20.00 Uhr, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum gemessen wurde

max.Li.i.S.: Maximale Lithiumkonzentration im Serum

vor: vor Applikationsänderung  
2/die Quilonum retard<sup>R</sup>

nach: nach Applikationsänderung  
1/die

Patientengruppe 1- 7, Quilonum retard<sup>R</sup>  
Patientengruppe 8-16, Quilonum<sup>R</sup>

| Pat.Nr. | h/max.Li.i.S. |      | max.Li.i.S. |      |
|---------|---------------|------|-------------|------|
|         | vor           | nach | vor         | nach |
| 1       | 4             | 4    | 1.46        | 0.82 |
| 2       | 4             | 4    | 1.2         | 0.44 |
| 3       | 4             | 4    | 1.22        | 1.12 |
| 4       | 1             | 4    | 1.18        | 1.6  |
| 5       | 4             | 4    | 0.93        | 1.27 |
| 6       | 4             | 5    | 1.18        | 1.59 |
| 7       | 3             | 4    | 1.08        | 1.73 |
| 8       | 4             | 3.5  | 0.8         | 1.02 |
| 9       | 4             | 3    | 0.84        | 1.68 |
| 10      | 4             | 3    | 1.16        | 1.45 |
| 11      | 4             | 2    | 0.88        | 1.2  |
| 12      | 4             | 2.5  | 0.98        | 1.48 |
| 13      | 3             | 1    | 1.55        | 2.28 |
| 14      | 4.5           | 3    | 0.92        | 1.38 |
| 15      | 5             | 4    | 0.81        | 1.18 |
| 16      | 5             | 3.5  | 1.28        | 1.88 |
| 17      | 5             | /    | 0.75        | /    |
| 18      | 3             | 3    | 0.9         | 0.8  |
| 19      | 4             | 5    | 0.9         | 1.27 |

- 4.2.2. Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), der Anzahl der Stunden (h), nach Tabletteneinnahme (20.00 Uhr), vor und nach Änderung des Applikationsschemas, in welchen die maximale Lithiumkonzentration gemessen wurde, bei Patientengruppe 1 - 7

|           | vor       | nach      |
|-----------|-----------|-----------|
| $\bar{x}$ | 3.4       | 4.1       |
| SD        | $\pm 1.1$ | $\pm 0.3$ |
| t-Test    | n.s.      |           |

Ein Vergleich bei der Patientengruppe 1 - 7 zeigt einen leichten Anstieg des Mittelwertes bei der Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>. Diese Änderung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Patient 4 (s. tabellarische Darstellung 4.2.1.) vor Applikationsänderung, bereits eine Stunde nach Tabletteneinnahme eine maximale Lithiumkonzentration im Serum erreichte.

Wie sich aus gleicher Tabelle (4.2.1.) ersehen läßt, gibt es sonst keinen Unterschied in der Anzahl der Stunden, in welchen der maximale Lithiumspiegel erreicht wird.

Die Einmal- oder Zweimalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> hat darauf keinen Einfluß.

- 4.2.3. Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), der Anzahl der Stunden (h), nach Tabletteneinnahme (20.00 Uhr), vor und nach Änderung des Applikationsschemas, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum gemessen wurde, bei Patientengruppe 8 - 16
- 

|           | vor             | nach      |
|-----------|-----------------|-----------|
| $\bar{x}$ | 4.1             | 2.8       |
| SD        | $\pm 0.6$       | $\pm 0.9$ |
| t-Test    | $p \leq 0.0001$ |           |

Bei der Patientengruppe 8 - 16 zeigt ein Vergleich der Mittelwerte bei der Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> einen hochsignifikanten Abfall ( $p \leq 0.0001$ ).

Durch die rasche Freisetzung des Wirkstoffes Lithiumacetat wird die maximale Lithiumkonzentration im Serum in einem kurzen Zeitraum erreicht.

4.3. Ergebnisse der Langzeit-EKG-Befunde

4.3.1. Tabellarische Darstellung der Langzeit-EKG-Befunde aller Patienten (n = 19), vor und nach Änderung des Applikationsschemas

Legende zur tabellarischen Darstellung 4.3.1.

vor: vor Applikationsänderung  
2/die Quilonum retard<sup>R</sup>

Nach: nach Applikationsänderung  
1/die

Patientengruppe 1 - 7 Quilonum<sub>R</sub>retard<sup>R</sup>  
Patientengruppe 8 - 16 Quilonum<sub>R</sub>

VES:   
SVES: Erklärung der Begriffe s. Seite 15  
Asystolie: 3.14.3. Langzeit-EKG-Dokumentation.  
VT:  
SVT:

| t.Nr. | VES |      | SVES |      | Asystolie |      | VT  |      | SVT |      |
|-------|-----|------|------|------|-----------|------|-----|------|-----|------|
|       | vor | nach | vor  | nach | vor       | nach | vor | nach | vor | nach |
| 1     | 0   | 1    | 15   | 3    | 9         | 20   | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 2     | 0   | 0    | 0    | 0    | 0         | 0    | 0   | 0    | 12  | 0    |
| 3     | 0   | 0    | 3    | 9    | 0         | 1    | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 4     | 32  | 60   | 0    | 0    | 744       | 425  | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 5     | 0   | 0    | 0    | 0    | 0         | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 6     | 0   | 0    | 0    | 0    | 16        | 108  | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 7     | 15  | 1    | 2    | 1    | 0         | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 8     | 0   | 0    | 0    | 0    | 2         | 2    | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 9     | 0   | 0    | 8    | 3    | 0         | 2    | 0   | 0    | 14  | 3    |
| 10    | 0   | 1    | 17   | 16   | 0         | 2    | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 11    | 16  | 9    | 0    | 1    | 0         | 0    | 0   | 0    | 3   | 18   |
| 12    | 0   | 0    | 40   | 56   | 0         | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    |
| 13    | 22  | 1    | 10   | 12   | 0         | 0    | 0   | 0    | 8   | 1    |
| 14    | 19  | 0    | 0    | 0    | 0         | 0    | 0   | 0    | 1   | 0    |
| 15    | 167 | 299  | 0    | 0    | 0         | 0    | 4   | 27   | 0   | 0    |
| 16    | 0   | 0    | 365  | 281  | 0         | 0    | 0   | 0    | 289 | 172  |
| 17    | 0   | 0    | 0    | 0    | 0         | 0    | 0   | 0    | 76  | 93   |
| 18    | 171 | 622  | 0    | 1    | 0         | 0    | 0   | 1    | 0   | 0    |
| 19    | 0   | 2    | 0    | 0    | 0         | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    |

4.3.2. Tabellarische Darstellung der Langzeit-EKG-Befunde der Patientengruppe 1 - 7, im Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung (SD) und Bereich, vor und nach Änderung des Applikationsschemas

| n = 7           |           | vor         | nach        |
|-----------------|-----------|-------------|-------------|
| VES             | $\bar{x}$ | 6.7         | 8.9         |
|                 | SD        | $\pm 12.5$  | $\pm 22.6$  |
|                 | Bereich   | 0 - 32      | 0 - 60      |
| SVES            | $\bar{x}$ | 2.9         | 1.9         |
|                 | SD        | $\pm 5.9$   | $\pm 3.3$   |
|                 | Bereich   | 0 - 15      | 0 - 9       |
| Asyst-<br>olien | $\bar{x}$ | 109.9       | 79.1        |
|                 | SD        | $\pm 279.7$ | $\pm 157.5$ |
|                 | Bereich   | 0 - 744     | 0 - 425     |
| SVT             | $\bar{x}$ | 1.7         | 0           |
|                 | SD        | $\pm 4.5$   | 0           |
|                 | Bereich   | 1 - 12      | 0           |

4.3.3. Tabellarische Darstellung der Langzeit-EKG-Befunde der Patientengruppe 8 - 16, im Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung (SD) und Bereich, vor und nach Änderung des Applikationsschemas

| n = 9           |           | vor         | nach       |
|-----------------|-----------|-------------|------------|
| VES             | $\bar{x}$ | 24.9        | 34.4       |
|                 | SD        | $\pm$ 54.1  | $\pm$ 99.2 |
|                 | Bereich   | 0 - 167     | 0 - 299    |
| SVES            | $\bar{x}$ | 48.9        | 41         |
|                 | SD        | $\pm$ 119.3 | $\pm$ 91.8 |
|                 | Bereich   | 0 - 365     | 0 - 281    |
| Asyst-<br>olien | $\bar{x}$ | 0.3         | 0.7        |
|                 | SD        | $\pm$ 0.7   | $\pm$ 1    |
|                 | Bereich   | 0 - 2       | 0 - 2      |
| VT              | $\bar{x}$ | 0.4         | 3          |
|                 | SD        | $\pm$ 1.3   | $\pm$ 9    |
|                 | Bereich   | 0 - 4       | 0 - 27     |
| SVT             | $\bar{x}$ | 35          | 21.6       |
|                 | SD        | $\pm$ 95.4  | $\pm$ 56.8 |
|                 | Bereich   | 0 - 289     | 0 - 172    |

4.3.4. Langzeit-EKG-Befunde aller Patienten, vor und nach  
Änderung des Applikationsschemas

Aufgrund der hohen Spannbreiten von niedrigsten zum höchsten Wert (Bereich, Tabelle 4.3.2. und 4.3.3.) können aus dem Vergleich der Mittelwerte keine Schlüsse gezogen werden.

Signifikante Unterscheidungen treten nicht auf.

VT traten nur als ventrikuläre Zweiersalven auf (Patient 15, vor Änderung der Applikation VT 4, nach Änderung der Applikation VT 27).

Die Asystolien bei Patient 4 (vor Änderung der Applikation Asystolien 744, nach Änderung der Applikation Asystolien 425) sind als Sinusbradykardien und nicht als bradykarde Rhythmusstörungen im Sinne eines SA- oder AV-Blocks zu werten. Genau so verhält es sich bei Patient 6 (vor Änderung der Applikation Asystolien 16, nach Änderung der Applikation Asystolien 108).

SVT, die dokumentiert wurden, sind als Sinustachykardien zu werten. Bei keinem Patient wurden paroxysmalen SVT dokumentiert.

#### 4.4. Ergebnisse der 12-Kanal-EKG-Dokumentation

- 4.4.1. Tabellarische Übersicht über längsten  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_c$  und längstes  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_c$  bei maximaler Lithiumkonzentration im Serum ( $\overline{QT}_{Li.max.}$ ,  $\overline{QT}_c Li.max.$ ), mit dazugehöriger Herzfrequenz (H.F.) und Ableitungen (Abl.), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei allen Patientengruppen
- 

Legende zu tabellarischer Darstellung 4.4.1.

|                             |                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vor:                        | vor Applikationsänderung<br>2/die<br>Quilonum retard <sup>R</sup>                                                                                     |
| nach:                       | nach Applikationsänderung<br>1/die<br>Patientengruppe 1 - 7 Quilonum <sup>R</sup> retard <sup>R</sup><br>Patientengruppe 8 - 16 Quilonum <sup>R</sup> |
| H.F.:                       | Herzfrequenz                                                                                                                                          |
| Abl.:                       | Ableitung des 12-Kanal-EKG                                                                                                                            |
| $\overline{QT}$ :           | } Erklärung s. Seite 14<br>3.14.2.                                                                                                                    |
| $\overline{QT}_c$ :         |                                                                                                                                                       |
| $\overline{QT}_{Li.max.}$ : |                                                                                                                                                       |
| $\overline{QT}_c Li.max.$ : |                                                                                                                                                       |

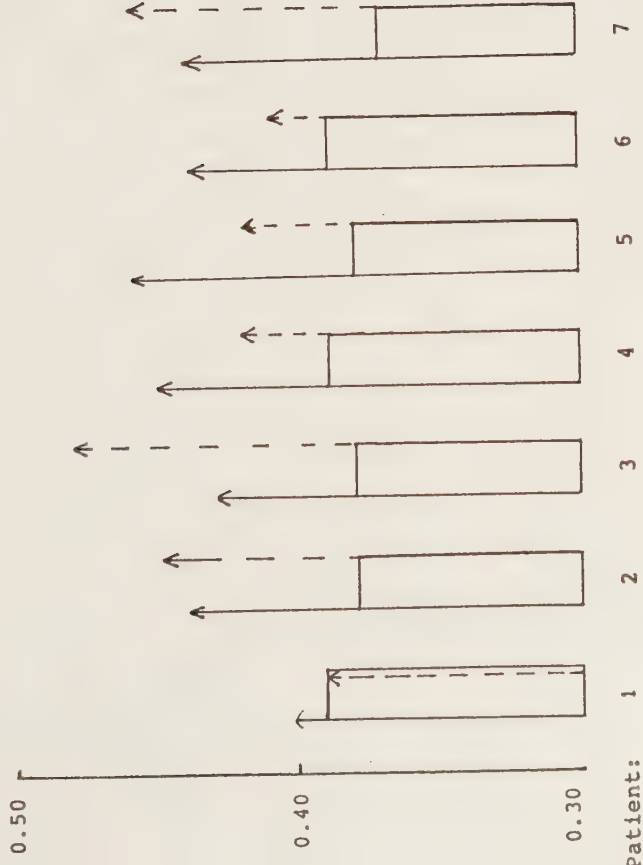
| Pat.Nr | QT   |      | QT <sub>C</sub> |      | H.F. |      | Abl.           |                | QT <sub>Li.max</sub> |      | QT <sub>C</sub> Li.max |      | H.F. |      | Abl            |                |
|--------|------|------|-----------------|------|------|------|----------------|----------------|----------------------|------|------------------------|------|------|------|----------------|----------------|
|        | vor  | nach | vor             | nach | vor  | nach | vor            | nach           | vor                  | nach | vor                    | nach | vor  | nach | vor            | nach           |
| 1      | 0.44 | 0.48 | 0.4             | 0.39 | 58   | 42   | V <sub>6</sub> | V <sub>6</sub> | 0.44                 | 0.44 | 0.4                    | 0.39 | 58   | 42   | V <sub>6</sub> | V <sub>6</sub> |
| 2      | 0.38 | 0.4  | 0.44            | 0.45 | 82   | 74   | V <sub>3</sub> | V <sub>3</sub> | 0.37                 | 0.40 | 0.42                   | 0.45 | 76   | 74   | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub> |
| 3      | 0.42 | 0.47 | 0.43            | 0.48 | 63   | 61   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.44                 | 0.46 | 0.43                   | 0.42 | 59   | 50   | aVR            | V <sub>2</sub> |
| 4      | 0.48 | 0.46 | 0.46            | 0.42 | 52   | 48   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.47                 | 0.48 | 0.41                   | 0.43 | 45   | 50   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 5      | 0.41 | 0.38 | 0.46            | 0.42 | 74   | 76   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.4                  | 0.38 | 0.44                   | 0.45 | 73   | 82   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 6      | 0.43 | 0.46 | 0.44            | 0.41 | 60   | 50   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.43                 | 0.46 | 0.44                   | 0.41 | 60   | 50   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 7      | 0.42 | 0.44 | 0.44            | 0.46 | 66   | 66   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.42                 | 0.46 | 0.44                   | 0.48 | 66   | 63   | V <sub>4</sub> | V <sub>5</sub> |
| 8      | 0.39 | 0.4  | 0.44            | 0.43 | 76   | 68   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.39                 | 0.4  | 0.44                   | 0.43 | 76   | 68   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 9      | 0.48 | 0.46 | 0.52            | 0.5  | 70   | 70   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.42                 | 0.46 | 0.43                   | 0.49 | 62   | 67   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 10     | 0.47 | 0.47 | 0.47            | 0.45 | 58   | 56   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.46                 | 0.47 | 0.47                   | 0.47 | 63   | 60   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 11     | 0.4  | 0.42 | 0.46            | 0.45 | 80   | 80   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.38                 | 0.38 | 0.41                   | 0.42 | 70   | 73   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 12     | 0.45 | 0.46 | 0.41            | 0.42 | 48   | 50   | V <sub>5</sub> | V <sub>5</sub> | 0.45                 | 0.44 | 0.41                   | 0.4  | 48   | 50   | V <sub>5</sub> | V <sub>5</sub> |
| 13     | 0.39 | 0.42 | 0.43            | 0.45 | 72   | 68   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.39                 | 0.42 | 0.43                   | 0.42 | 72   | 60   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 14     | 0.46 | 0.42 | 0.43            | 0.46 | 53   | 69   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.46                 | 0.41 | 0.43                   | 0.47 | 53   | 76   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 15     | 0.44 | 0.47 | 0.46            | 0.46 | 66   | 56   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.44                 | 0.48 | 0.46                   | 0.47 | 66   | 56   | V <sub>2</sub> | V <sub>4</sub> |
| 16     | 0.41 | 0.41 | 0.44            | 0.41 | 70   | 63   | V <sub>4</sub> | V <sub>4</sub> | 0.41                 | 0.41 | 0.44                   | 0.41 | 70   | 63   | V <sub>4</sub> | V <sub>4</sub> |
| 17     | 0.38 | 0.39 | 0.4             | 0.42 | 70   | 70   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> | 0.37                 | 0.39 | 0.44                   | 0.42 | 80   | 70   | V <sub>2</sub> | V <sub>2</sub> |
| 18     | 0.46 | 0.44 | 0.46            | 0.47 | 61   | 68   | V <sub>4</sub> | V <sub>4</sub> | 0.46                 | 0.44 | 0.46                   | 0.47 | 61   | 68   | V <sub>4</sub> | V <sub>4</sub> |
| 19     | 0.40 | 0.41 | 0.45            | 0.45 | 76   | 70   | V <sub>4</sub> | V <sub>4</sub> | 0.40                 | 0.41 | 0.45                   | 0.45 | 76   | 70   | V <sub>4</sub> | V <sub>4</sub> |

#### 4.4.2. Grafische Darstellung des $\overline{QT}_C$ der Patienten-

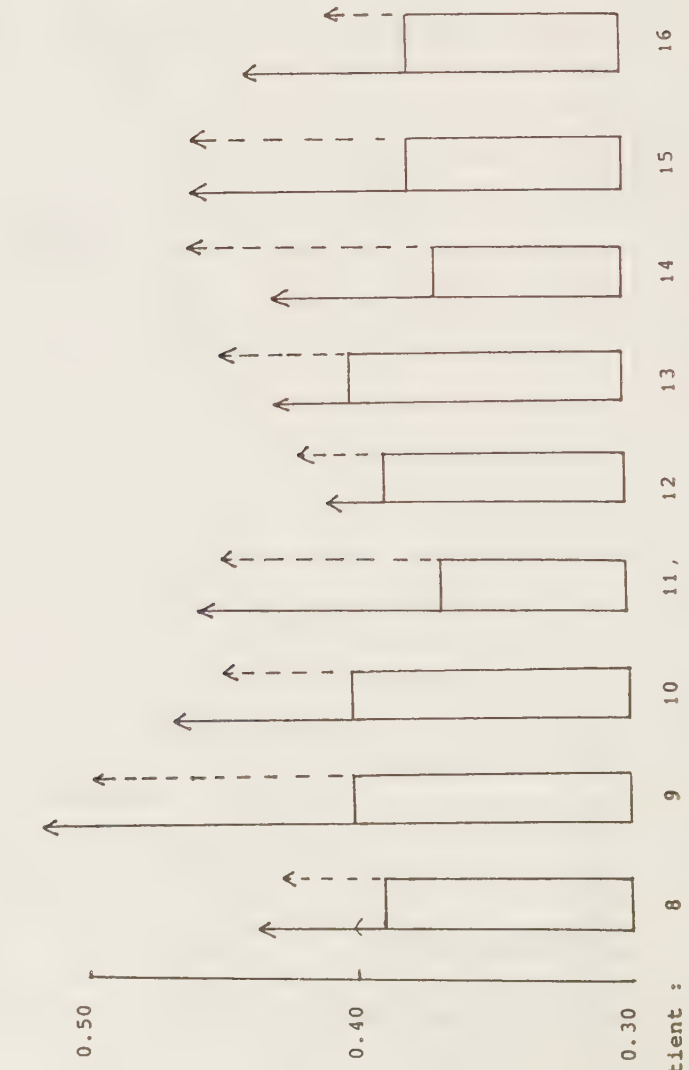
gruppe 1 - 7, vor — und nach ----- Änderung des Applikations-schemas in Korrelation zu  $\overline{QT}_N$  ( $\overline{QT}_C$  definiert als frequenzorientiertes  $\overline{QT}$  - errechnet nach der Formel  $\overline{QT}_C = \overline{QT} \cdot \frac{\sqrt{RR}}{100}$  - im

Normalbereich nach der Tabelle von Hegglin und Holzmann (s. Seite 102).

$\overline{QT}_C$  Patientengruppe 1 - 7



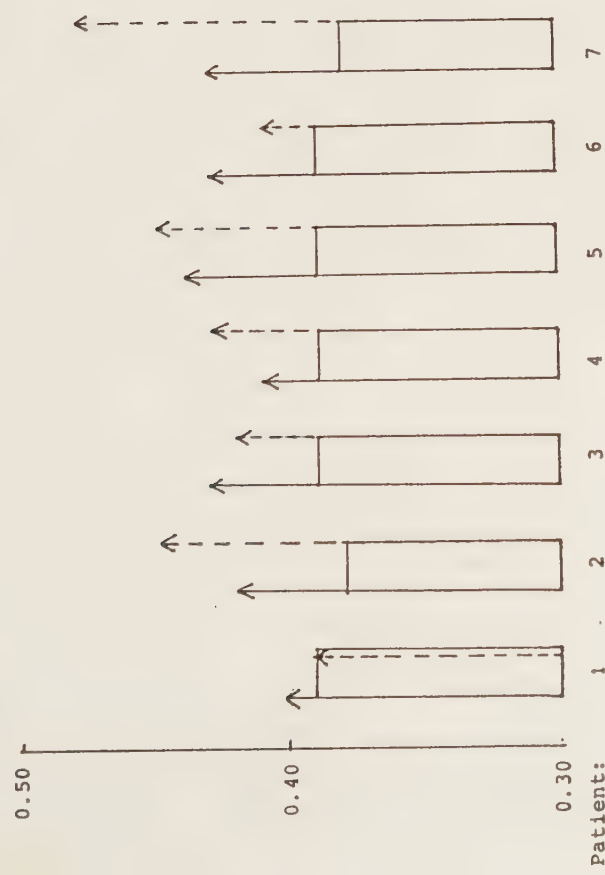
$\overline{QT}_C$  Patientengruppe 8 - 16



4.4.3. Grafische Darstellung des  $\overline{QT}_C$  der Patienten-

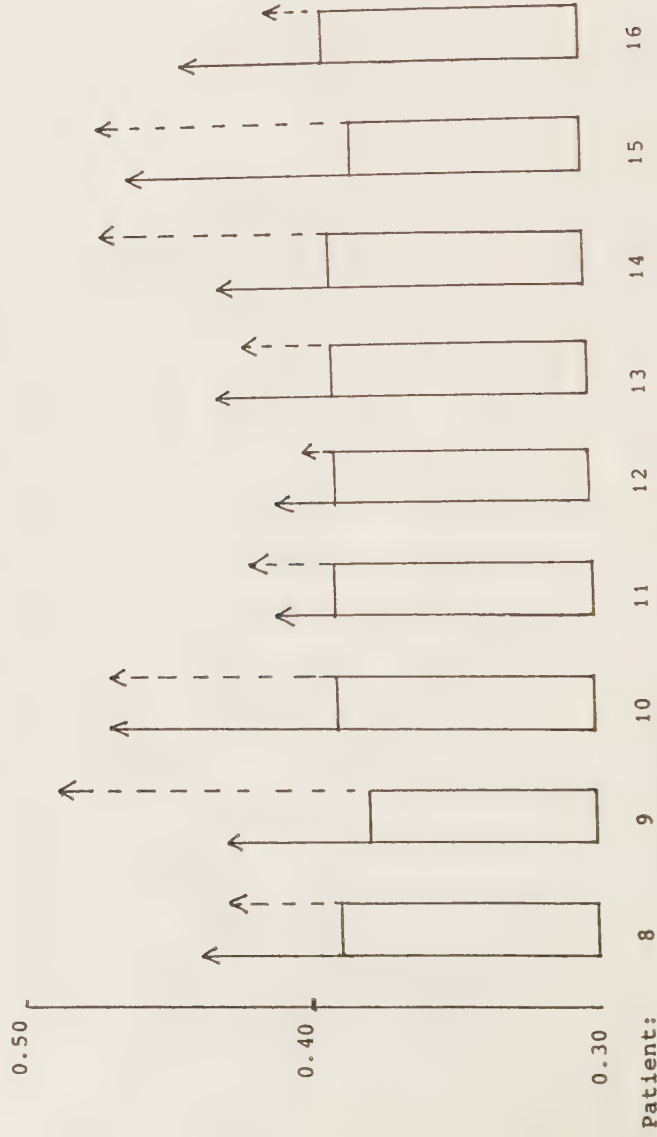
gruppe 8 - 16,  
 vor — und nach  
 ----- Änderung des  
 Applikationsschemas  
 in Korrelation zu  $\overline{QT}_C^N$   
 ( $\overline{QT}_C^N$  definiert als  
 frequenzorientiertes  
 $\overline{QT}_C$  - errechnet nach  
 der Formel  
 $\frac{\overline{QT}_C}{\overline{QT}} = \frac{RR}{\text{im}}$   
 Normalbereich nach  
 der Tabelle von  
 Hegglin und Holzmann  
 (s. Seite 102).

$\overline{QT}_C$  Li.max. Patientengruppe 1 - 7



4.4.4. Grafische Darstellung des  $\overline{QT}_C$  Li.max. der Patientengruppe 1 - 7, vor ----- und nach ----- Änderung des Applikationsschemas in Korrelation zu  $\overline{QT}_C$  N Li.max. ( $\overline{QT}_C$  N Li.max. definiert als frequenzorientiertes  $\overline{QT}_C$  Li.max. - errechnet nach der Formel  $\overline{QT}_C = \overline{QT} \cdot \frac{\sqrt{RR}}{1}$  im Normalbereich nach der Tabelle von Hegglin und Holzmann (s. Seite 102).

$\overline{QT}_C$  Li.max. Patientengruppe 8 - 16



4.4.5. Grafische Darstellung des  $\overline{QT}_C$  Li.max.

Patientengruppe 8 - 16,

vor — und nach

----- Änderung des

Applikationsschemas in

Korrelation zu

$\overline{QT}_C$  Li.max. ( $\overline{QT}_C^N$  Li.max.

definiert als

frequenzorientiertes

$\overline{QT}_C$  Li.max. - errechnet

nach der Formel

$\overline{QT}_C = \overline{QT}_C - \text{im}$

$\sqrt{\frac{RR}{RR_{\text{Li.max}}}}$

Normalbereich nach

der Tabelle von Hegglin

und Holzmann

(s. Seite 102).

4.4.6.  $\overline{QT}_C$  und  $\overline{QT}_C$  Li.max. aller Patienten (n = 16) in  
Korrelation zu  $\overline{QT}_C^N$

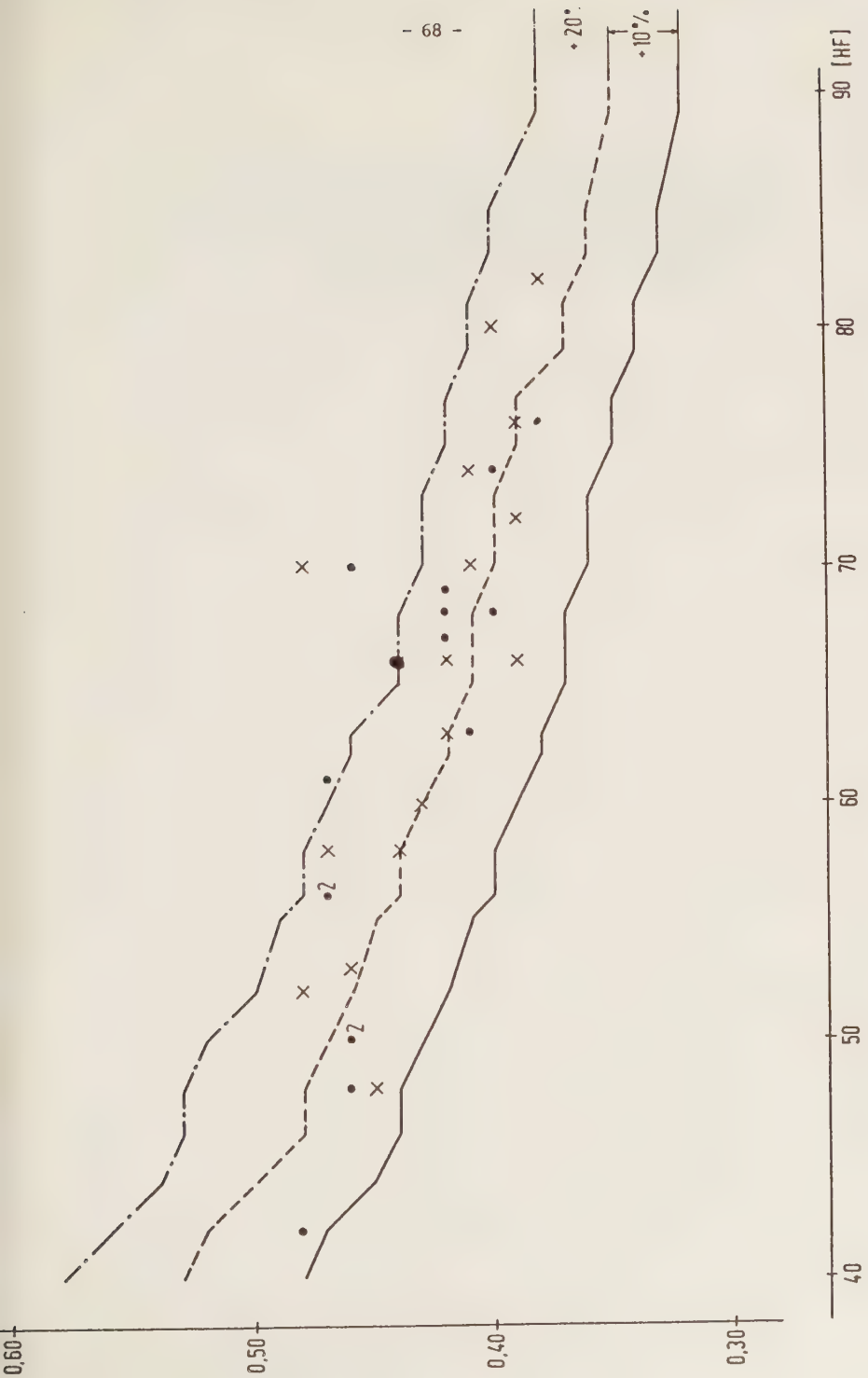
---

Alle Patienten zeigen sowohl vor, als auch nach  
Änderung des Applikationsschemas (bei der Einmal-  
gabe von Quilonum retard<sup>R</sup> und Quilonum<sup>R</sup>), eine  
Verlängerung des frequenzorientierten  $\overline{QT}$  ( $\overline{QT}_C$ ).

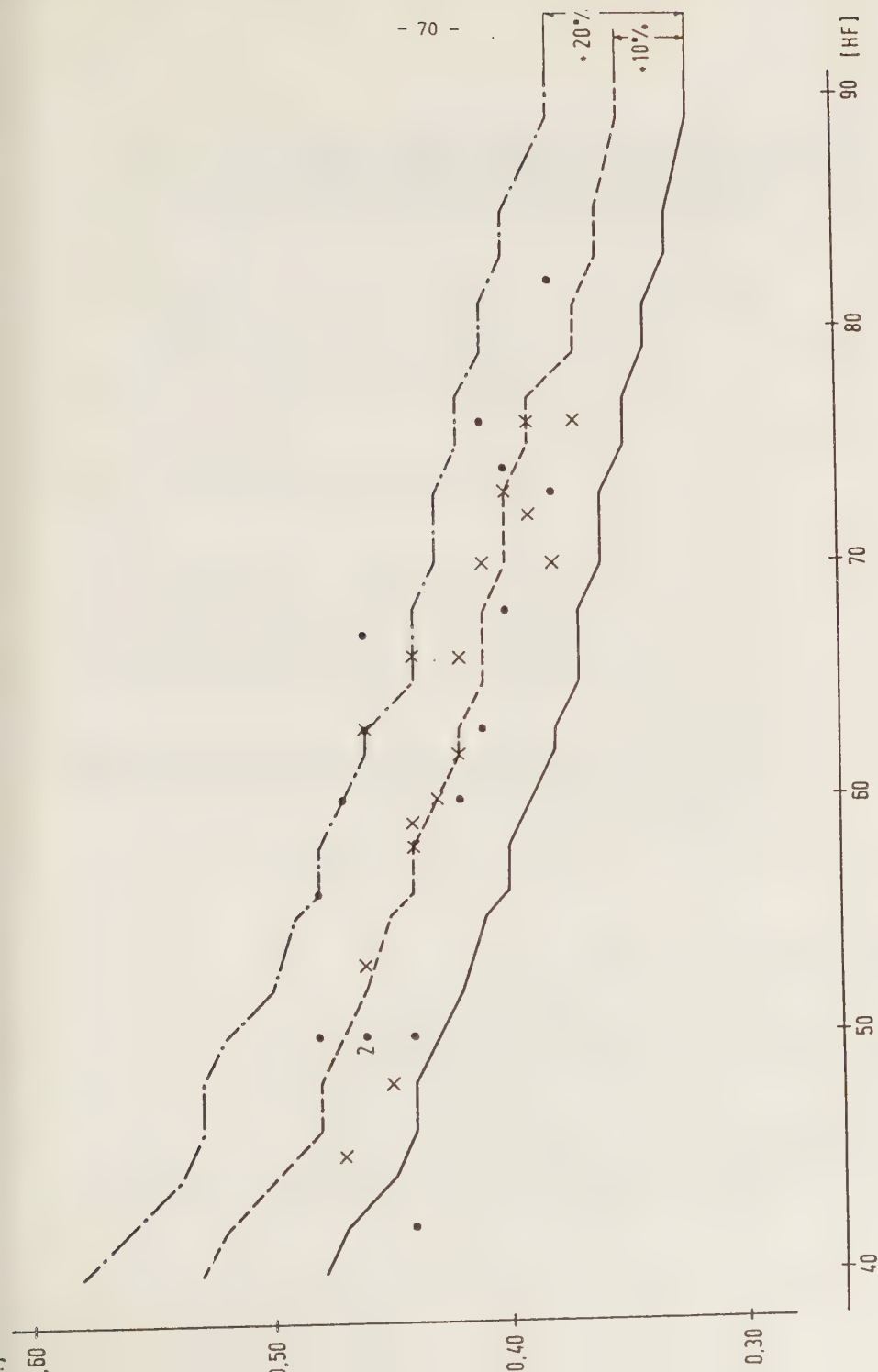
- 4.4.7. Grafische Darstellung der QT-Strecke aller Patienten (n = 16), vor (x) und nach (•) Änderung des Applikationsschemas, in Korrelation zu Herzfrequenzen und dazugehörigem RR (RR = Dauer zwischen 2 RR-Intervallen pro Zeiteinheit msec)
- 

Legende zu grafischen Darstellungen 4.4.7 und 4.4.8.

- x: Vor Änderung des Applikationsschemas  
2/die Quilonum retard<sup>R</sup>
- : Nach Änderung des Applikationsschemas  
1/die  
Patientengruppe 1 - 7 Quilonum<sup>R</sup> retard<sup>R</sup>  
Patientengruppe 8 - 16 Quilonum<sup>R</sup>
- : Diese durchgehende Linie zeigt  $\overline{QT}$  N in Korrelation zu Herzfrequenz und dazugehörigem RR aus der Normalbereichstabelle von Hegglin und Holzmann.
- : Die unterbrochene Linie zeigt den + 10 %-Bereich der Standardabweichung, der  $\overline{QT}$  N aus der Normalbereichstabelle von Hegglin und Holzmann.
- : Diese Linie zeigt den + 20 %-Bereich der Standardabweichung, der  $\overline{QT}$  N aus der Normalbereichstabelle von Hegglin und Holzmann.



- 4.4.8. Grafische Darstellung der  $\overline{QT}_{Li.max.}$ -Strecke aller Patienten (n = 16), vor (x) und nach (·) Änderung des Applikationsschemas, in Korrelation zu Herzfrequenz und dazugehörigem RR (RR = Dauer zwischen 2-RR Intervallen pro Zeiteinheit msec).
-



4.4.9.  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_{Li.max.}$ , vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei allen Patienten ( $n = 16$ ), im Vergleich zu  $\overline{QT}$  N aus der Normalbereichstabelle von Hegglin und Holzmann

---

Die  $\overline{QT}$ -Werte aller Patienten liegen, sowohl bei Zweimalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>, als auch bei Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> (Patientengruppe 1 - 7), Quilonum<sup>R</sup> (Patientengruppe 8 - 16) im + 10 %- und + 20 %-Bereich der Standardabweichung von  $\overline{QT}$  N.

Der  $\overline{QT}$ -Wert von Patient 9 liegt - vor und nach Applikationsänderung - über dem + 20 %-Bereich der Standardabweichung.

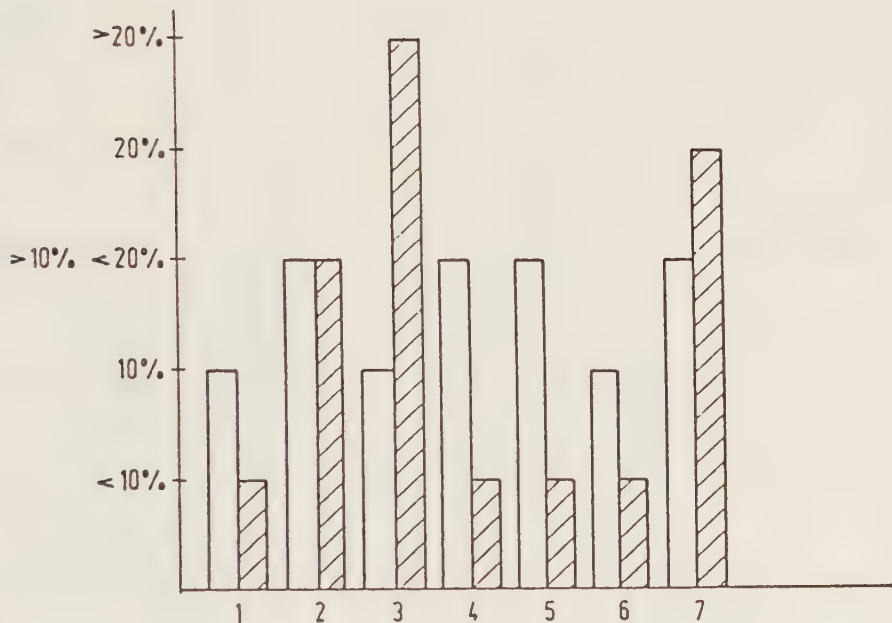
Der  $\overline{QT}$ -Wert von Patient 3 liegt, bei Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>, über dem + 20 %-Bereich der Standardabweichung.

Die  $\overline{QT}_{Li.max.}$ -Werte aller übrigen Patienten liegen, vor und nach Applikationsänderung, im Bereich des + 10 % und + 20 % der Standardabweichung von  $\overline{QT}$  N.

Der  $\overline{QT}$ -Wert von Patient 1 liegt bei Einmaldosierung von Quilonum retard<sup>R</sup> im - 10 %-Bereich der Standardabweichung.

Der  $\overline{QT}$ -Wert von Patient 9 liegt bei Einmaldosierung von Quilonum<sup>R</sup> im + 20 %-Bereich der Standardabweichung.

4.4.10. Grafische Darstellung der längsten QT-Strecke in Korrelation zu Standardabweichung (+ 10 % bis + 20 %) des QT N, vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 1 - 7



□ Vor Änderung der Applikation.

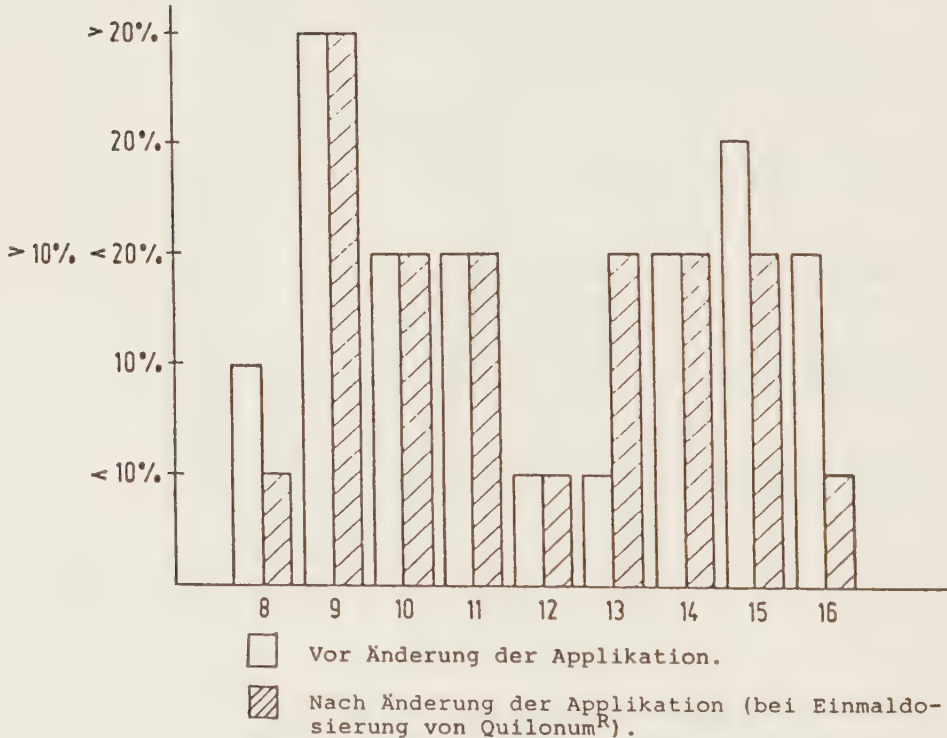
▨ Nach Änderung der Applikation (bei Einmaldosierung von Quilonum retard<sup>R</sup>).

Nur bei zwei Patienten (3, 7), zeigt sich nach Einmaldosierung von Quilonum retard<sup>R</sup> eine Verlängerung der QT-Strecke.

Bei vier Patienten (1, 4, 5, 6) fällt die Verkürzung der QT-Strecke bei Applikationswechsel auf.

Patient 2 zeigt keine Veränderung der QT-Strecke.

4.4.11: Grafische Darstellung der längsten QT-Strecke in Korrelation zu Standardabweichung ( 10 % bis 20 %) über der  $\overline{QT}$  N (siehe Grafik 4.4.2.), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16

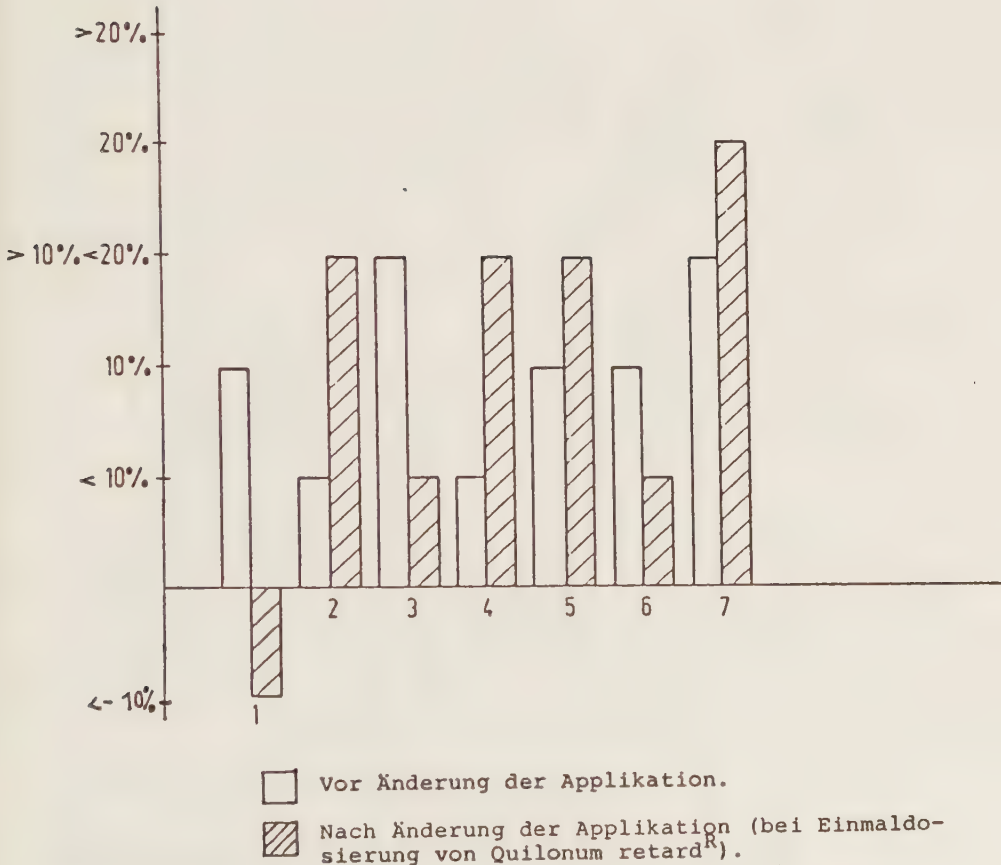


Nur bei Patient 13 zeigt sich eine Zunahme der QT-Strecke bei Einmaldosierung von Quilonum<sup>R</sup>.

Bei fünf Patienten (9, 10, 11, 12, 14) läßt die Einmaldosierung keine Änderung der QT-Strecke feststellen.

Zwei Patienten (8, 15) zeigen eine Abnahme der gemessenen QT-Strecke.

4.4.12. Grafische Darstellung der längsten QT<sub>Li.max.</sub> Strecke in Korrelation zu Standardabweichung ( +10 % bis + 20 %) über QT N (siehe Grafik 4.4.3.), vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patienten-  
gruppe 1 - 7

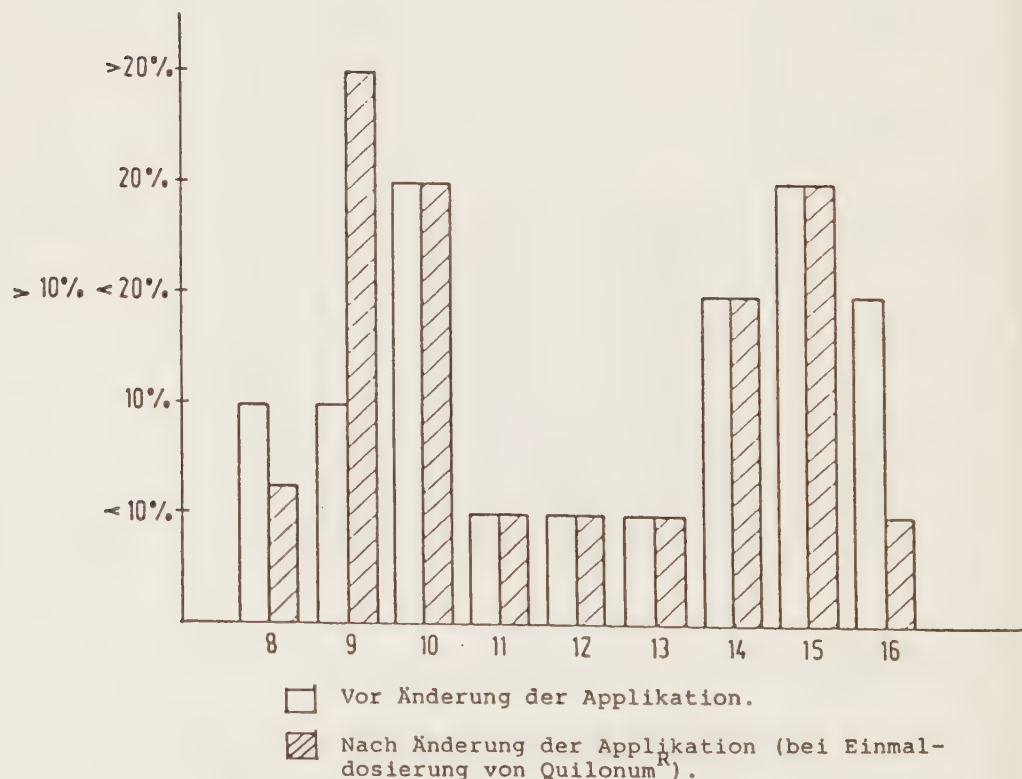


Vier Patienten (2, 4, 5, 7) zeigen nach Wechsel des Applikationsschemas (bei Einmaldosierung von Quilonum retard<sup>®</sup>) eine Zunahme der QT-Strecke.

Zwei Patienten (3, 6) eine Verringerung der QT-Strecke.

Ein Patient (7) fällt unter die Normkurve in den  
- 10 %-Bereich ab.

4.4.13. Grafische Darstellung der längsten  $QT_{Li.max.}$ -Strecke in Korrelation zur Standardabweichung (+10 % bis + 20 %) über  $\overline{QT}_N$ , vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16



Nur bei Patient 9 wird eine Verlängerung der  $QT_{Li.max.}$ -Strecke bei Einmaldosierung (Quilonum®) gemessen.

Bei sechs Patienten (10, 11, 12, 13, 14, 15) findet sich weder vor noch nach Änderung des Applikations-schemas eine Änderung der QT-Strecke.

Zwei Patienten (8, 16) zeigen eine Verkürzung der QT-Strecke bei Einmaldosierung.

4.4.14. Tabellarische Darstellung des längsten  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_c$  und  $\overline{QT}_{Li.max.}$  und  $\overline{QT}_c Li.max.$ , im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung der Applikation bei Patientengruppe 1 - 7

| n = 7     | $\overline{QT}$ |           | $\overline{QT}_{Li.max.}$ |           | $\overline{QT}_c$ |           | $\overline{QT}_c Li.max.$ |           |
|-----------|-----------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------------------|-----------|
|           | vor             | nach      | vor                       | nach      | vor               | nach      | vor                       | nach      |
| $\bar{x}$ | 0.43            | 0.44      | 0.42                      | 0.45      | 0.44              | 0.43      | 0.43                      | 0.43      |
| SD        | $\pm 0.3$       | $\pm 0.4$ | $\pm 0.3$                 | $\pm 0.4$ | $\pm 0.2$         | $\pm 0.3$ | $\pm 0.2$                 | $\pm 0.3$ |
| t-Test    | n.s.            |           | $p < 0.05$                |           | n.s.              |           | n.s.                      |           |

4.4.15. Tabellarische Darstellung des längsten  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_c$  und  $\overline{QT}_{Li.max.}$  und  $\overline{QT}_c Li.max.$ , im Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD), vor und nach Änderung der Applikation bei Patientengruppe 8 - 16

| n = 9     | $\overline{QT}$ |           | $\overline{QT}_{Li.max.}$ |           | $\overline{QT}_c$ |           | $\overline{QT}_c Li.max.$ |           |
|-----------|-----------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------------------|-----------|
|           | vor             | nach      | vor                       | nach      | vor               | nach      | vor                       | nach      |
| $\bar{x}$ | 0.43            | 0.44      | 0.42                      | 0.43      | 0.45              | 0.45      | 0.44                      | 0.44      |
| SD        | $\pm 0.4$       | $\pm 0.3$ | $\pm 0.3$                 | $\pm 0.3$ | $\pm 0.3$         | $\pm 0.3$ | $\pm 0.2$                 | $\pm 0.3$ |
| t-Test    | n.s.            |           | n.s.                      |           | n.s.              |           | n.s.                      |           |

- 4.4.16. Vergleich der Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) von  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_{Li.max.}$  und  $\overline{QT}_C$  der Patientengruppe 1 - 7 zeigt eine Verkürzung ( $\bar{x}$  0.44,  $\pm$  0.2 versus  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.3) bei der Patientengruppen ( $n = 16$ ), vor und nach Änderung des Applikationsschemas
- 

$\overline{QT}$  und  $\overline{QT}_{Li.max.}$  zeigen bei beiden Patientengruppen bei der Einmaldosierung, sowohl von Quilonum retard<sup>R</sup>, als auch von Quilonum<sup>R</sup>, eine Tendenz zur Verlängerung.

$\overline{QT}_{Li.max.}$  der Patientengruppe 1 - 7 zeigt im Mittelwertvergleich bei Einmaldosierung (Quilonum retard<sup>R</sup>) eine signifikante Verlängerung ( $p \leq 0.05$ ).

$\overline{QT}_C$  der Patientengruppe 1 - 7 zeigt eine Verkürzung ( $\bar{x}$  0.44,  $\pm$  0.2 versus  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.3) bei Einmaldosierung (Quilonum retard<sup>R</sup>).

Die übrigen Mittelwerte von  $\overline{QT}_C$  und  $\overline{QT}_{C Li.max.}$  zeigen bei Änderung der Applikation keine Veränderung.

5. DISKUSSION

5.1. Methodik

5.1.1. Patientenauswahl ( siehe tabellarische Darstellung 3.4.)

---

An der Studie nahmen 19 Patienten teil (11 ♀ , 8 ♂ ).

Neun Patienten befanden sich in stationärer Behandlung. Zehn Patienten wurden ambulant durch die Psychiatrische Poliklinik betreut.

17 Patienten standen unter einer Langzeittherapie mit Lithiumpräparaten. Zwei Patienten (11, 18) wurden zum Zeitpunkt der Studie auf eine Therapie mit Lithiumsalzen eingestellt. Diese Tatsache hatte aber keinen erkennbaren Einfluß auf die zur Untersuchung anstehenden Parameter.

Sechs Patienten (1, 2, 7, 16, 17, 18) nahmen zusätzlich Neuroleptika ein.

Drei Patienten (5, 10, 17) Antidepressiva.

Vier Patienten (1, 8, 14, 16) hatten die Diagnose Manie im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose ( ICD Nr. 296.2) erhalten.

Drei Patienten (2, 12, 18) die Diagnose schizoaffektiv Psychose (ICD Nr. 295.7) .

Sieben Patienten (3, 4, 7, 10, 11, 13, 15) die Diagnose endogene Depression, bisher nur monopolar verlaufend, (ICD Nr. 296.1) und fünf Patienten (5, 6, 9, 17, 19) die Diagnose Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose (ICD Nr. 296.3).

5.1.2. Auswahlkriterien und Ausschlusskriterien

Zwei Patienten (11, 18) wurden erst zum Zeitpunkt der Studie auf Lithium eingestellt.

Ein Patient (15) zeigte in der Beurteilung des Langzeit-EKG-Befundes ein Lown-Grad IV a (gepaarte ventrikuläre Extrasystolen). Der Patient wurde unter strenger kardiologischer Kontrolle in die Studie aufgenommen. Die Lithiumtherapie bei Patient 15 wurde wieder auf die zweimalige Gabe von Quilonum retard umgesetzt. Unter dieser Medikation zeigte ein weiteres Langzeit-EKG eine Zunahme der VES (465) und der gepaarten ventrikulären Extrasystolen (41).

Kein Patient brach von sich aus die Studie ab.

Alle klinischen Untersuchungen und Messungen wurden von zwei Untersuchern durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, daß Vor- und Nachuntersuchung jeweils von ein- und demselben Untersucher durchgeführt wurden.

Alle Patienten waren über eventuell unerwünschte Wirkungen aufgeklärt und unterrichtet.

#### 5.1.3. Studiendesign

Wie aus dem Studiendesign ersichtlich, wurden die Patienten am Tag 1 einer internistischen und kardiologischen Fachuntersuchung unterzogen.

Am Tag 2 erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten. Die Messungen begannen.

Am Tag 3 wurde die Applikation geändert.

Es wurde darauf geachtet, daß mindestens vierzehn Tage verstrichen, bevor die Patienten wieder einbestellt und dieselben Untersuchungen unternommen wurden.

#### 5.1.4. Pharmakokinetik des Lithiums

Es sollen einige kritische Bemerkungen zu der Methode der Lithiumkonzentrationsbestimmung im Serum, bei der Einmalgabe, sowohl bei Quilonum ret.<sup>R</sup> als auch bei Quilonum<sup>R</sup>, aufgezählt werden.

Bei Patient 1, 2 und 3 wurde durch die stündliche, über vier Stunden vorgenommene Messung der Lithiumkonzentration im Serum, die maximale Lithiumkonzentration im Serum nicht gemessen.

Bei den übrigen Patienten gelang es, durch die fünf bis sieben Stunden andauernden Messungen die Lithiumkonzentration im Serum, das Anfluten sowie die maximale Konzentration im Serum zu bestimmen.

Bei Patient 5, 6 und 7 zeigt sich, wie auch aus den Grafiken (s.S.25 mit 27) ersichtlich, daß es gelang, die maximale Lithiumkonzentration im Serum zu erfassen.

Bei Patient 4 erfolgte um 24 Uhr (s. Grafik S. 23) die letzte Messung. Es wurden 1,6 mmol/l gemessen. Wie aus den ermittelten Meßergebnissen von Patient 5, 6 und 7 ersichtlich, liegen die maximalen Lithiumkonzentrationen im Serum bei Patient 5 und 7 um 24 Uhr, bei Patient 6 um 1 Uhr.

Zwar ist eine analoge Schlußforderung hinsichtlich Patient 4 nicht zulässig, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit ist es auch bei Patient 4 gelungen, die maximale Lithiumkonzentration im Serum zu erfassen.

Bei Patientengruppe 8 mit 13 wird bei der Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> die maximale Lithiumkonzentration im Serum mit Sicherheit ermittelt.

Um eine vollständige Kinetik zu erhalten, sind wohl halbstündliche bis stündliche Messungen über einen Zeitraum von 24 Stunden notwendig.

#### 5.1.5. Langzeit-EKG

Mindestens über 24 h lang blieben die Patienten an das tragbare Langzeit-EKG-Registrierungsgerät angeschlossen.

Die Behinderung durch dieses Gerät wurden von den Patienten als nur geringfügig und kaum störend beurteilt.

Mit Hilfe des Langzeit-EKG sollte über 24 h, vor und nach Änderung der Applikation, eine möglichst genaue Dokumentation von Rhythmusstörungen des Herzens erfaßt werden.

Ausgewertet wurde das Langzeit-EKG von den Untersuchungen.

#### 5.1.6. 12-Kanal-EKG

Stündlich wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben und als Ausdruck einer eventuellen Störung in der De- und/oder Repolarisation die QT-Strecke bestimmt.

Dabei wurde immer das längste  $\overline{QT}$  aller zwölf Ableitungen gemessen, sowie die längste QT-Strecke bei maximaler Lithiumkonzentration im Serum.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß das längste  $\overline{QT}$  in verschiedenen Ableitungen des EKG bestimmt wurde (siehe tabellarische Darstellung 4.4.1.).

Obwohl darauf geachtet wurde, daß bei der Vor- und Nachuntersuchung des einzelnen Patienten dieselbe Ableitung zur Messung gewählt wurde, konnte diese Methode aus Gründen, das längste  $\overline{QT}$  zu erfassen, nicht immer eingehalten werden.

Bei der Bestimmung der  $\overline{QT}$  zum Zeitpunkt der höchsten Lithiumkonzentration im Serum, mußten häufig verschiedene Ableitungen zur Bestimmung des  $\overline{QT}$ -Wertes genommen werden (Patient 2, Ableitung  $V_2$  vorher,

Ableitung  $V_3$  nachher, Patient 3, Ableitung aVR vorher,

Ableitung  $V_2$  nachher, Patient 7, Ableitung  $V_4$  vorher,

Ableitung  $V_5$  nachher, Patient 15, Ableitung  $V_2$  vorher,

Ableitung  $V_4$  nachher.

Wie auch aus tabellarischer Darstellung 4.4.1. ersichtlich, bleibt diese Tatsache eine Ausnahme. In den meisten Fällen stimmte das längste gemessene QT mit dem längsten QT zum Zeitpunkt der maximalen Lithiumkonzentration im Serum überein.

$\overline{QT}$  als Parameter der De- und/oder Repolarisation, bei Wechsel von Zweimal- zur Einmalgabe wurde gewählt, da es als die sinnvollste Möglichkeit erschien, eventuell auftretende Erregungsstörungen sensibel erfassen zu können.

Die Zeit der QT-Strecke beinhaltet die gesamte elektrische Kammeraktion, Erregungsausbreitung (QRS-Komplex), totale Kammererregung /ST-Strecke) und Erregungsrückbildung (T-Welle).

$\overline{QT}$  wurde gemäß dem internationalen Standard vom Beginn der Q-Zacke, bei deren Fehlen von Beginn der R-Zacke, bis zum Ende der T-Welle gemessen (s. grafische Darstellung S.14).

Da die Länge der Strecke QT im Zusammenhang mit der dazugehörigen Herzfrequenz und RR gesehen werden muß, ist das frequenzorientierte  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_c$  bestimmt worden.

$\overline{QT}$  wurde nach der Formel von Hegglin bestimmt (s.S.14).

## 5.2. Ergebnisse

### 5.2.1. Pharmakokinetik der Lithiumkonzentration im Serum, vor und nach Änderung der Applikation bei Patientengruppe 1 - 7

---

Bei dieser Gruppe wurde die unveränderte Dosierungsmenge eines Retard-Präparates (Quilonum retard<sup>R</sup>), als Einmalgabe um 20.00 Uhr verabreicht.

Die minimalen Lithiumkonzentrationen im Serum sind nach Einmalgabe niedriger, die maximalen Lithiumkonzentrationen im Serum höher und die Konzentrationen, 12 h, nach letzter Tabletteneinnahme, höher, als bei der üblichen 2 x/Tag Applikationweise.

Da die Lithium-Tagesdosis, als Einmalgabe alle 24 h eingenommen wurde, erhebt sich die Frage, ob über diesen Zeitraum ein therapeutisch wirksamer Lithium-Spiegel gehalten werden kann.

Die, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (3.00 Uhr früh), gemessenen Lithiumkonzentrationen im Serum, bei der Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>, zeigen einen Mittelwert von  $\bar{x}$  0.99,  $\pm$  0.2 (mmol/l). Patient 7 zeigt mit 0.86 (mmol/l) die niedrigst gemessene Lithiumkonzentration im Serum.

Die, 24 h nach letzter Tabletteneinnahme (20.00 h abends), gemessene Lithiumkonzentration im Serum bei Einmalgabe liegt im Mittelwert bei  $\bar{x}$  0.66,  $\pm$  0.12 (mmol/l). Bei Patient 2 wurde mit 0.46 (mmol/l) die niedrigste Lithiumkonzentration im Serum festgestellt.

Zwei Patienten, Patient 2, 0.46 (mmol/l) und Patient 4, 0.59 (mmol/l), liegen mit diesen, 24 h nach letzter Tabletteneinnahme, gemessenen Werten unter einem therapeutisch wirksamen Bereich.

5.2.2. Pharmakokinetik der Lithiumkonzentration im Serum, vor und nach Änderung des Applikationsschemas bei Patientengruppe 8 - 16

Bei dieser Gruppe wurde die Gesamtdosis in Form eines Normalpräparates (Quilonum<sup>R</sup>) in einer Einmaldosis um 20.00 Uhr abends verabreicht.

Bei der Einmalgabe mit Quilonum<sup>R</sup> waren die minimalen Lithiumkonzentrationen im Serum niedriger, die maximalen höher, die 12 h nach letzter Tabletteneinnahme, ermittelten Werte, höher.

Es wurden Maximalwerte bis zu 2.28 (mmol/l) Patient 13) und 1.88 (mmol/l), (Patient 16), bei der Einmaldosierung erreicht.

Die, 24 h nach letzter Tabletteneinnahme (20.00 Uhr abends), gemessene Lithiumkonzentration im Serum lag im Mittelwert ( $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.13), unter dem in der Literatur noch als wirksam beschriebenen Bereich. Der niedrigst gemessene Wert belief sich auf 0.29 (mmol/l), (Patient 8).

5.2.3. Vergleich der Pharmakokinetik der Lithiumkonzentration im Serum, vor und nach Änderung der Applikation bei beiden Patientengruppen (n = 16)

Bei Einmalgabe, sowohl von Quilonum retard<sup>R</sup>, als auch von Quilonum<sup>R</sup>, waren die Lithiumkonzentrationen im Serum, 24 h nach letzter Tabletteneinnahme (20.00 Uhr abends), in den Mittelwerten beider Patientengruppen (Gruppe 1 - 7,  $\bar{x}$  0.66,  $\pm$  0.12;

Gruppe 8 - 16,  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.13) niedriger als bei 2 x/Tag Applikation von Quilonum retard<sup>R</sup>.

Die höchsten maximalen Lithiumkonzentrationen im Serum wurden bei der Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> gemessen ( $\bar{x}$  1.50,  $\pm$  0.39).

Die, 12 h nach letzter Tabletteneinnahme (8.00 Uhr früh), ermittelten Lithiumkonzentrationen im Serum, erreichten bei Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> den höchsten Mittelwert ( $\bar{x}$  0.99,  $\pm$  0.2).

5.2.4. Zusammenfassende Bemerkungen über die Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> und Quilonum<sup>R</sup>

Es muß kritisch bemerkt werden, daß die Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> nicht ohne weiteres empfohlen werden kann, da die, 24 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme gemessenen Werte (Einzelwerte siehe tabellarische Darstellung 4.1.1.), ( $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.13) unter dem in der Literatur (9, 10) als noch therapeutisch wirksamen Bereich, liegen.

Neuere Untersuchungen (30, 31, 32, 38) weisen auf die Möglichkeit hin, daß gerade niedrige Lithiumkonzentrationen im Serum, in der zweiten Tageshälfte, eventuelle Regenerationsprozesse, z. B. an der Niere, in Gang setzen könnten.

Es erhebt sich aber die Frage, ob man Patienten, durch die Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> einer teilweisen sehr niedrigen (z.B. 0.29 mmol/l) Lithiumkonzentration im Serum aussetzen sollte und damit einen, für den Patienten sehr bedeutsamen Therapieerfolg, riskiert.

Die Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>, für viele Patienten wegen der Compliance sinnvoll, liegt auch in dem 24 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme ermittelten Werten ( $\bar{x}$  0.66,  $\pm$  0.12), im therapeutisch wirksamen Bereich.

5.3. Anzahl der Stunden, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum ermittelt wurde

5.3.1. Anzahl der Stunden, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum, bei Patientengruppe 1 - 7, ermittelt wurde

Patient 4 erreichte vor Applikationsänderung bereits eine Stunde nach Tabletteneinnahme die maximale Lithiumkonzentration im Serum. Wie sich später herausstellte, nahm dieser Patient den ganzen Tagesverlauf über, keine feste Nahrung zu sich. Dieser Tatbestand mag Einfluß auf die schnelle Resorption des Retardpräparates gehabt haben.

Sowohl bei den üblichen 2 x/Tag, als auch bei der Einmalgabe von Lithium, zeigt sich im Vergleich der Zeitdauer bis zum Erreichen einer maximalen Lithiumkonzentration im Serum, kein Unterschied.

- 5.3.2. Anzahl der Stunden, in welchen die maximale Lithiumkonzentration im Serum, bei Patientengruppe 8 - 16, ermittelt wurde
- 

Der Grund für das schnelle Erreichen eines maximalen Lithiumspiegels bei Einmalgabe ist offensichtlich die schnelle Resorption und Verfügbarkeit des Lithiumacetats (Quilonum<sup>R</sup>).

- 5.4. Die Wirkung des Lithiums auf elektrophysiologische Parameter
- 

Bisher liegen nur sehr wenig Studien über diese Wirkung des Lithiums vor.

- Dämpfung der Spontanaktivität.
- Verstärkung der dämpfenden Wirkung von Noradrenalin auf die Spontanaktivität bei chronischer Lithiumgabe.
- Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration von Neuronen, die in lithiumhaltiger Lösung umspült werden (9).

Carmeliet (3) zeigt, daß bei Ersatz von Natrium, durch Lithiumionen im Extrazellulärraum, ein signifikant myokardialer Kaliumefflux resultiert.

Girke et al. (7) fand in einer Untersuchung von siebzehn Patienten, die unter Lithiumdauertherapie standen, eine Reduktion der maximalen Leitungsgeschwindigkeit der motorischen Nerven.

Nach Neumann et al. (29) scheint Lithium am Reizleitungssystem des Herzens eine konzentrationsabhängige, jedoch erst oberhalb einer therapeutischen Konzentration, signifikante Zunahme der Dauer des Aktionspotentials mit entsprechender Verlängerung der Refraktärzeit, sowie eine Abnahme der Depolarisationsgeschwindigkeit, hervorzurufen. Klinisch können sich diese elektrophysiologischen Phänomene als einfache Erregungsverzögerungen zeigen und sich über Blockbildungen bis hin zum Einschalten sekundärer Reizzentren und Rhythmusstörungen manifestieren.

5.5.

Die QT-Strecke als Ausdruck möglicher Störungen in der Erregungsbildung und -leitung, bei dem Wechsel von der zweimaligen Tagesdosierung zur einmaligen Verabreichung

Wie aus den grafischen Darstellungen 4.4.2., 4.4.3., 4.4.4. und 4.4.5. ersichtlich, zeigen  $\overline{QT}_C$  und  $QT_{C\ Li.max.}$  aller Patienten, im Vergleich zu einem  $\overline{QT}_C N$  (definiert als frequenzorientiertes  $\overline{QT}_{Li.max.}$  im Normalbereich nach der Tabelle von Hegglin und Holzmann), eine Verlängerung sowohl vor, als auch nach Applikationsänderung.

$\overline{QT}$  und  $\overline{QT}_{Li.max.}$  aller Patienten zeigen im Vergleich zu einem  $\overline{QT} N$  (definiert als  $\overline{QT}$  im Normalbereich nach der Tabelle von Hegglin und Holzmann) sowohl vor, als auch nach Applikation eine Verlängerung.

Die grafischen Darstellungen 4.4.10., 4.4.11., 4.4.12., und 4.4.13. zeigen in welchem Bereich der Standardabweichung eines  $\overline{QT} N$  die  $QT$  und  $\overline{QT}_{Li.max.}$  Werte unseres Patientenkollektivs liegen.

Alle, außer Patient 1, der bei Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>, in den - 10 %-Bereich der Standardabweichung von  $\overline{QT} N$  absinkt, liegen mit ihren  $QT$ ,  $QT_{Li.max.}$  Werten im + 10 % bis über + 20 %-Bereich der Standardabweichung eines  $\overline{QT} N$ .

Soweit es bei diesem relativ kleinen Patientenkollektiv zulässig ist, läßt sich folgendes feststellen:

Alle Patienten zeigen sowohl, bei der zweimal täglichen Verabreichung von Quilonum retard<sup>R</sup>, als auch, bei der Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> oder Quilonum<sup>R</sup> eine Verlängerung der  $\overline{QT}$  ( $\overline{QT}_C$ -Strecke) in den + 10 %, bis über + 20 %-Bereich der Standardabweichung eines  $\overline{QT} N$ .

Um nun festzustellen, ob die Einmaldosierung die QT-Strecke in irgendeiner Weise beeinflussen kann, wurden nun zu einem Vergleich die Mittelwerte von  $\overline{QT}$ ,  $\overline{QT}_C$ ,

$\overline{QT}_{Li.max.}$  und  $\overline{QT}_{C\ Li.max.}$  herangezogen.

Die statistische Signifikanz ( $p \leq 0.05$ ) bei dem Vergleich der Mittelwerte von  $\overline{QT}_{Li.max.}$  vor und nach

Änderung der Applikation bei Patientengruppe 1 - 7 ( $\bar{x}$  0.42,  $\pm$  0.2 versus  $\bar{x}$  0.45,  $\pm$  0.4) sollte nicht unbedingt als Beweis für einen Zusammenhang mit der Steigerung der maximalen Lithiumkonzentration im Serum bei Einmaldosierung von Quilonum retard<sup>R</sup> gesehen werden, denn Patientengruppe 8 - 16 bei welcher, wegen der Einmaldosierung von Quilonum<sup>R</sup> viel höhere Lithiumkonzentrationen im Serum gemessen wurden, zeigt sich bei Einmalgabe nur eine minimale Tendenz der Verlängerung des  $\overline{QT}_{Li.max.}$  ( $\bar{x}$  0.42,  $\pm$  0.3 versus  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.3).

$\overline{QT}_c$  und  $\overline{QT}_c$  Li.max. aller Patienten zeigen im Mittelwertvergleich weder vor noch nach Wechsel der Applikation eine Änderung.

$QT_c$  der Patientengruppe 1 - 7 zeigt im Mittelwertvergleich bei der Einmaldosierung von Quilonum retard eine Tendenz zur Verkürzung ( $\bar{x}$  0.44,  $\pm$  0.2 versus  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.3).

$\overline{QT}$  und  $\overline{QT}_c$  Li.max. zeigen sehr deutlich die Nichtbeeinflussbarkeit der QT-Strecke durch eine etwaige Konzentrationsänderung von Lithium im Serum.

#### 5.5.1. Vergleich mit der Literatur

Eine der ersten größeren Studien, die Schou et al. (36) 1969 mit 143 Patienten vor und während einer Therapie mit Lithium durchführten, zeigte im EKG unter der Therapie mit Lithium eine Beeinflussung der T-Welle (Abflachungen). Sonst traten keine weiteren Störungen der De-, Repolarisation oder anderweitige Rhythmusstörungen auf. Schou et al. beschreiben weiter, daß alle EKG-Veränderungen vor der Therapie mit Lithiumsalzen nicht vorhanden waren und nach Absetzen der Therapie verschwanden. Sie berichten weiter, daß die EKG-Veränderungen weder mit Alter, Geschlecht noch mit Dosierung und der Höhe der Lithiumkonzentration in irgendeiner Korrelation standen. Die EKG-Veränderungen unter Lithium-Therapie seien von keiner Änderung der Kaliumkonzentration im Serum begleitet gewesen.

Es scheint mir hier wichtig, darauf hinzuweisen, daß in unserer Untersuchung EKG-Veränderungen sowohl unter den üblichen Applikationsweise 2/die als auch unter Einmaldosierung mit keinen Veränderungen in dem Verhalten der Elektrolyte Ca, K und Na korrelieren.

Es ist bekannt, daß sowohl eine Hypokalzämie als auch eine Hypokalämie eine Prolongation der QT-Strecke hervorrufen können.

Albrecht et al. (1) weisen in ihrer Untersuchung, in welcher sie einen zusammenfassenden Überblick über kardiale Wirkungen von Lithium geben, u.a. auf die nicht zu übersehende Interaktion von Lithium, trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika in ihrer Wirkung auf das Herz hin.

Auch Demers et al. (4) weisen auf die zusätzliche Beeinflussung von Chlorpromazin und Phenothiazinen auf das Herzreizleitungssystem hin.

Demers et al. (4) berichten von einem Patienten, bei dem sowohl vor als auch nach der Therapie mit Lithium eine unveränderte  $\overline{QT}$ -Prolongation im EKG gemessen wurde. Sie führen die  $\overline{QT}$ -Verlängerung auf die zusätzliche Gabe von Chlorpromazin vor, unter und nach der Therapie mit Lithiumsalzen zurück.

Es ist zu erwähnen, daß von unserem Patientenkollektiv 6 Patienten Neuroleptika und 3 Patienten trizyklische Antidepressiva vor und während der Therapie mit Lithium zu sich nahmen.

Inwieweit diese Medikamente nun einen alleinigen oder mitverantwortlichen Anteil an der allgemeinen Prolongation der  $\overline{QT}$ -Strecke unseres Patientenkollektivs tragen, ist nicht zu ermitteln.

Die tabellarische Übersicht 4.4.1. (s.S. 60/61) zeigt, daß die betroffenen Patienten keine gegenüber den anderen Patienten hinaus verlängerte  $\overline{QT}$ -Strecke und  $\overline{QT}_c$  aufweisen.

Tilkian et al. (42) berichten in einer Zusammenfassung über Studien verschiedener Autoren bei 79 Patienten von keiner über die Norm verlängerten  $\overline{QT}$ -Strecke unter der Therapie mit Lithiumsalzen.

Über eine  $\overline{QT}$ -Strecken-Verlängerung wird in der Literatur nur von fünf Autoren berichtet.

Vier Autoren berichten in Kasuistiken von einer über die Norm verlängerten  $\overline{QT}$ -Strecke bei Lithiumintoxikationen ( $> 2\text{mmol/l}$ ).

Horowitz et al. (14) berichten in einer Kasuistik von einer ST-Senkung und einem über die Norm verlängerten  $\overline{QT}$  bei Sinusbradykardie.

Jacob et al. (15) weisen auch in einem Fall von Lithiumintoxikation auf eine  $\overline{QT}$ -Prolongation und eine T-Wellen-Abflachung hin.

Mateer et al. (23) berichten von einem Fall schwerster Lithiumintoxikation ( $> 2\text{mmol/l}$ ), welcher erfolgreich mit Hämodialyse behandelt wurde, mit einem AV-Block I<sup>o</sup> und einem verlängerten  $\overline{QT}$ .

Risch et al. (33) berichten von einem Fall von Lithiumintoxikation mit ST-Senkung und  $\overline{QT}$ -Strecken-Verlängerung.

Demers et al. (4) berichten von einer  $\overline{QT}$ -Prolongation bei einem Patienten in einer Studie von insgesamt 6 Patienten. Da die  $\overline{QT}$ -Verlängerung auch nach der Therapie mit Lithium gemessen wurde, führen Demers et al. die Verlängerung der  $\overline{QT}$ -Strecke auf die vor und nach Lithiumtherapie erfolgte Einnahme von Chlorpromazin zurück.

Allen Autoren gemeinsam ist die Beobachtung der Reversibilität der  $\overline{QT}$ -Prolongation bei Absetzen des Lithiums.

Folgendes läßt sich nach Literaturübersicht zusammenfassend feststellen:

Bei einer Dosierung von Lithiumsalzen im therapeutischen Bereich wird keine über die Norm verlängerte  $\overline{QT}$ -Strecke gemessen (36, 42).

Bei Lithiumintoxikationen (Bereiche über 2 mmol/l) zeigt sich eine Prolongation der  $\overline{QT}$ -Strecke über die Norm, die aber bei Absetzen des Lithiums reversibel ist.

Nun Schlußfolgerung bezüglich unserer Studie:

Bei all unseren Patienten wurde eine  $\overline{QT}$ -Strecke ( $\overline{QT}_{Li.max.}$ ,  $\overline{QT}_C$ ,  $\overline{QT}_C Li.max.$ ) im +10% bis +20% - Bereich der Standardabweichung eines  $\overline{QT}_N$  gemessen.

Dies kann durchaus der physiologischen Wirkung des Lithiums (s.S. 84 Kap.5.4.) auf das Reizleitungssystem des Herzens zugeschrieben werden.

Auf die Fragestellung unserer Studie abzielend, ob die Einmaldosierung von Lithiumkarbonat oder Lithiumacetat mit folgender erhöhter Lithiumkonzentration im Serum einen Einfluß auf die De- oder Repolarisierung im Herzreizleitungssystem bewirkt, kann von einer Nicht-Beeinflussbarkeit durch die höhere Lithiumkonzentration gesprochen werden.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von Schou (36) und Tilkian (40).

## 5.6. EKG-Befunde der kardiologischen Voruntersuchung

5.6.1. Die EKG-Befunde der kardiologischen Voruntersuchung zeigen bei Patient 3 eine T-Wellen-Abflachung in Ableitung  $V_2$ - $V_4$ , viermal das Bild einer Sinusbradykardie (Frequenz 60/min) bei Patient 3, 4, 12 und 16 und bei Patient 15 einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Die T-Wellen-Abflachung bei Patient 3 bleibt auch bei Einmaldosierung unverändert bestehen. Der inkomplette Rechtsschenkelblock (Patient 15) zeigt durch die Einmaldosierung keine, im EKG sichtbar werdende Beeinflussung.

## 5.6.2. Literaturhinweise

Zunächst darf darauf hingewiesen werden, daß wir uns in dieser Studie wegen der Vielzahl der zur Untersuchung anstehenden Parameter nur auf eventuelle Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG und auf die eventuelle Beeinflussung der QT-Strecke im 12-Kanal EKG konzentriert haben.

Weil Lithium, wie schon in der Einleitung erwähnt (s.Kap. 1.7., S.4), auch andere kardiale Wirkungen hervorrufen kann, führen wir aus Gründen der Vollständigkeit Beispiele aus der Literatur an.

### 5.6.2.1. T-Wellenveränderungen

Schou et al. (36) unternahmen 1962 eine großangelegte Studie. Mit Hilfe eines 3-Kanal-EKG (Ableitung I, II, III) wollten sie eventuelle EKG-Veränderungen unter der Therapie mit Lithiumsalzen, Amitriptylin und Imipramin nachweisen.

Von insgesamt 35 Patienten, alle mit einem normalen EKG vor Lithiumeinnahme zeigten 27 keine Änderung im EKG nach 18tägiger Lithiumbehandlung. Die Elektrokardiogramme von weiteren 8 Patienten zeigten eine Depression oder Inversion der T-Welle. 8 Patienten, die schon vor der Therapie mit Lithiumsalzen ein abnormes EKG aufwiesen (low voltage, S-T-Senkung, Depression oder Inversion der T-Welle), blieben in ihrem EKG auch unter der Therapie mit Lithium ohne weitere Änderungen.

Schou et al. (36) erwähnen auch die Fähigkeit von Amitriptylin und Imipramin, T-Wellen-Veränderungen hervorzurufen. Ein Ergebnis ihrer Studie ist auch, daß die T-Wellen-Veränderungen unabhängig von der Höhe des Lithiumserumspiegels hervorgerufen werden.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß 2 unserer Patienten während dieser Studie unter der Therapie mit Amitriptylin standen, ein Patient erhielt Clomipramin.

Dumovic et al. (5) untersuchten mit Hilfe eines 12-Kanal-EKG sechs herzgesunde männliche Freiwillige. Ein EKG wurde vor, ein zweites bei Erreichen des steady state im Plasmaspiegel und ein drittes 2 Wochen unter der Therapie mit Lithiumsalzen durchgeführt.

Bei 3 Patienten fanden Dumovic et al. (5) sowohl im steady-state-Zustand als auch unter 2 Wochen andauernder Lithiumtherapie eine beständige T-Wellen-Reduktion. Diese Reduktion war bei allen drei Patienten nach Absetzen des Lithiums voll reversibel.

Demers et al. (4) weisen in ihrer Studie mit 15 herzgesunden Patienten, fünf Tage nach Beginn mit einer Lithiumbehandlung, mit Hilfe eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms bei allen Patienten eine T-Wellen-Abflachung nach. Wenige Tage nach Absetzen des Lithiums waren die EKG-Veränderungen voll reversibel. Demers et al. (5) führten die 100%ige Inzidenz in ihrer Studie, im Vergleich zu der nur 20 bis 30%igen Inzidenz in der Studie von Schou (36) auf ihre Änderung in der Methode zurück.

Dumovic et al. (5) schrieben multiple Elektrokardiogramme pro Patient sowohl vor, unter als auch nach der Therapie mit Lithium. Wenn auch nur eines der Elektrokardiogramme eine Änderung der T-Welle zeigte, war dies ihnen Beweis genug, von einer Wirkung des Lithiums zu sprechen.

Mitchell et al. (25) erwähnen in ihrer rückblickenden Zusammenfassung die T-Wellen-Reduktion unter therapeutischer Dosierung und unter Intoxikation. Die T-Wellen-Reduktion seien insgesamt alle reversibel. In einer eigenen Kasuistik führen sie zwei herzgesunde Patienten an mit einem Lithiumspiegel von 1,5 mmol/l. Beide zeigen T-Wellen-Reduktion bei Serumelektrolyte-Werten im Normbereich.

Albrecht et al. (1) und Tilkian et al. (41) kamen in ihren Studien mit eigenen Patienten zu gleichen Schlüssen. Auch sie heben erstens die Nichtbeeinflussbarkeit der EKG-Veränderungen durch die Plasmakonzentration des Lithiums, zweitens die Reversibilität und das Wiederauftreten bei Reexposition und drittens die im Normalbereich liegenden Serumelektrolyte hervor.

Hansen et al. (13) untersuchten hundert Fälle von Lithiumintoxikationen. Unter diesen hundert Patienten befanden sich nur 27 mit EKG-Veränderungen (S-T-Senkung, T-Wellen-Reduktion oder Inversion). Alle EKG-Veränderungen zeigten sich außer bei einem Patienten, der, wie sich später herausstellte, an einer rheumatischen Endokarditis litt, voll reversibel.

Hansen et al. (13) wiesen auch auf die Möglichkeit hin, daß viele in den USA publizierten Lithiumintoxikationen wohl auf den seit 1940 gebräuchlichen Modus, Lithium als Salzsubstitut zu gebrauchen, zurückzuführen seien.

#### 5.6.2.2. Schenkelblock

Habibzadeh et al. (11) beschreibt einen Fall mit einem reversiblen kompletten Linksschenkelblock, mit intermittierenden Knotenrhythmus als Komplikation einer Lithiumintoxikation.

Rosse et al. (34) berichtet über zwei Fälle von Rechtsschenkelblockbildern bei Patienten über 60 Jahren mit einer Lithiumtherapie im therapeutischen Bereich.

#### 5.6.2.3. Sinusbradykardie

Roose et al. (34) ermittelten bei einer eigenen Untersuchung an 31 Patienten unter Lithiumlangzeittherapie und einem Alter über 60 Jahren nur bei dreizehn Patienten ein normales EKG.

Sie fanden u.a. bei 3 Patienten eine Sinustachykardie (Herzfrequenz  $> 100$ ). Bei einem Patienten eine Sinusbradykardie (Herzfrequenz  $< 55$ ). Alle Patienten zeigten diese EKG-Veränderungen bei therapeutischen Lithiumkonzentrationen im Serum.

Weintraub et al. (44) berichten in einer Kasuistik von einem Patienten mit extremer Sinusbradykardie (Herzfrequenz 40/min) und T-Wellen-Depression bei therapeutischer Lithiumkonzentration. Eine ischämische Herzerkrankung konnte ausgeschlossen werden.

Roose et al. (35) berichten in ihrer Kasuistik über eine 69jährige Frau, seit 10 Jahren unter Lithiumtherapie, bei einer Zusatzmedikation von Methyl dopa (250 mg/die) und Thyroxin (25 µg/die) mit Elektrolyten im Normbereich und einer Lithiumkonzentration von 1,1 mmol/l über eine, im Langzeit-EKG gefundene Sinusbradykardie von 40/min mit gelegentlichen AV-Knotenersatzrhythmus. Nach achtzehn Tagen ohne Lithium normalisierte sich ein erneut geschriebenes Langzeit-EKG. Nach Reexposition trat eine neuerliche Sinusbradykardie mit AV-Knotenersatzrhythmus ein.

Wilson et al. (46) führen in einer eigenen Kasuistik das Beispiel einer 64jährigen herzgesunden Frau an (7 Jahre Therapie mit Lithium), die mit einer neurologischen Symptomatik - Schwindel bei Auf- und Absteigen von Treppen - ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Bei dieser Frau fanden sich eine extreme Sinusbradykardie mit nachfolgenden Pausen bis zu 4,6 Sekunden. Bei einer Reexposition fanden sich bei einem Lithiumspiegel von 1,5 mmol/l dieselben EKG-Veränderungen.

Eliassen et al. (6) berichten von einer sinuatrialen Blockierung (SA-Block) bei einem herzgesunden Mann mit einer Lithiumkonzentration von 0,8 mmol/l.

Morena et al. (26) fanden mithilfe eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms bei einer 24jährigen herzgesunden Frau mit einer Lithiumintoxikation im Bereich  $> 2,0$  mmol/l einen SA-Block mit Ersatzrhythmus.

Kirchmair et al. (17) führten in ihrer Zusammenfassung mehrere Beispiele an von Sinusbradykardien bei im therapeutischen Bereich liegenden Lithiumkonzentrationen (0,8 - 1,2 mmol/l). Sie stellten das Auftauchen von normofrequenten Sinusrhythmen nach wenigen Tagen, spätestens nach einigen Wochen ohne Lithium fest.

Mitchell et al. (25) zogen folgende Schlußfolgerungen in ihrer umfangreichen Zusammenfassung: Lithium kann sowohl im therapeutischen als auch im intoxikierten Bereich sick-sinus-Syndrom (persistierende Sinusbradykardie, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, SA-Block mit Asystolie oder Ersatzrhythmus) hervorrufen.

Lithium fördert das Erscheinen und verschlimmert eine vorbestehende ventrikuläre Arrhythmie.

Patienten mit einer existierenden Herzerkrankung sind als Risikogruppe zu betrachten.

Die Inzidenz von kardialen Zwischenfällen scheint mit dem Alter der Patienten zu steigen.

Bei der Lithiumintoxikation sind kardiale Zwischenfälle sehr hoch.

### 5.6.3. Zusammenfassung

Die T-Wellen-Abflachung bei Patient 3 in Ableitung  $V_{4-6}$  ermittelt bei der kardialen Voruntersuchung, zeigte sich unverändert in allen EKG-Befunden dieses Patienten sowohl unter der Zweimal-Dosierung als auch unter der Einmaldosierung.

Keine Veränderung im Bild der Sinusbradykardie sowohl vor als auch nach Applikationsänderung war bei diesen Patienten festzustellen.

Die in der kardiologischen Voruntersuchung ermittelte Sinusbradykardie des Patienten 4 bleibt durch die Applikationsänderung unverändert bestehen.

Die maximale Lithiumkonzentration im Serum (1,6 mmol/l) hat keinen im EKG meßbaren Einfluß auf die bestehende Sinusbradykardie.

Im Langzeit-EKG findet sich eine Zunahme der VES (32 versus 60) und eine Abnahme der Asystolie (744 versus 423) unter Einmaldosierung. Patient 12 im EKG der kardiologischen Voruntersuchung eine Sinusbradykardie. Eine Änderung der Applikation (Quilonum ret.<sup>R</sup> - Quilonum<sup>R</sup>) hat zwar einen direkten Einfluß auf die maximale Lithiumkonzentration im Serum (0,98 mmol/l versus 1,48 mmol/l), aber nicht auf die bestehende Frequenz der Sinusbradykardie. Im Langzeit-EKG findet sich eine Zunahme der SVES bei Applikationsänderung (40 versus 56). Die Sinusbradykardie der kardiologischen Voruntersuchung von Patient 16 findet sich bei Applikationsänderung zum Zeitpunkt der maximalen Lithiumkonzentration im Serum nur noch im grenzwertigen Bereich (63/min.). Im Langzeit-EKG-Befund desselben Patienten findet sich bei Applikationsänderung eine Abnahme der SVES (365 versus 281).

Der inkomplette Rechtsschenkelblock des Patienten 15 bleibt auch nach Applikationsänderung bestehen. Im Langzeit-EKG findet sich eine Zunahme der VES (167 versus 299).

Die EKG-Befunde der Patienten 3, 4, 12, 15 und 16 werden durch die Literatur bestätigt. Die T-Wellen-Abflachung (Patient 3) bleibt konzentrationsunabhängig bestehen. Diese Tatsache deckt sich mit den Befunden von Schou et al. (36), Albrecht et al. (1) und Tilkian et al. (41). An diesem Punkt sei auch auf die während der Studie im Normbereich liegenden Serumelektrolyte hingewiesen. Mitchell et al. (25) wiesen sowohl in einer ausführlichen Zusammenfassung als auch in einer eigenen Studie auf die EKG-Veränderungen unter Lithium bei Elektrolyte-Werten im Normbereich hin. Auch die unter Einmalapplikation von Quilonum ret.<sup>R</sup> und Quilonum<sup>R</sup> bestehende bleibende Sinusbradykardie (Patient 3, 4, 12, 16) zeigt sich durch die hohen Lithiumkonzentrationen im Serum nicht beeinflussbar. Hier sind dieselben Autoren (1, 36, 41) zu zitieren, die von einem eventuellen Auftauchen von EKG-Veränderungen unter Lithium, unabhängig von der jeweiligen Lithiumkonzentration im Serum, sprechen. Auf die Langzeit-EKG-Befunde der oben genannten Patienten, ihre Interpretation und der Vergleich mit der Literatur wird im nächsten Kapitel eingegangen.

## 5.7. Langzeit-EKG-Befunde

### 5.7.1. Kritische Beurteilung der Langzeit-EKG-Befunde aller Patienten (n = 16), vor und nach Änderung des Applikationsschemas

Bei der Wertung von Langzeit-EKG-Befunden ist die Spontanvariabilität des Auftretens von Rhythmusstörungen zu berücksichtigen (22).

Von wesentlicher Bedeutung ist die Spontanvariabilität von Rhythmusstörungen für die Beurteilung eines arrhythmogenen Therapieeffekts.

Morganroth et al. (27) stellte nach Untersuchung von fünfzehn Patienten, über jeweils 72 h, eine Tabelle auf, die die erforderliche Reduktion der Extrasystolenhäufigkeit in Abhängigkeit von der Registrierdauer angibt. Danach müßten in einer 24-stündigen Testperiode mindestens 83,4 % ventrikuläre Extrasystolen weniger auftreten, als in der Kontrollperiode, um mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit eine Spontanschwankung als Ursache der Reduktion ausschließen zu können. Grundlage seiner Berechnungen war eine Varianzanalyse, in die als Einzelkomponenten im wesentlichen die Durchschnittsvariabilität aus Stunden, willkürlich aus den achtstündigen und 24-stündigen Perioden gewählt, einging.

In weiteren Arbeiten (28, 47) wurde diese Methode verbessert.

Wegscheider et al. (45) stellte auf der Basis seiner Untersuchungen eine Tabelle auf, aus der zu entnehmen ist, welche Reduktion einer Arrhythmie erzielt werden muß, um aus einer 24-stündigen Aufzeichnung, gegenüber einer gleichlangen Kontrollperiode mit 95 %-iger Sicherheit auf einen Therapieeffekt schließen zu können. Danach müßte bei einer Häufigkeit von 20 bis 30 Extrasystolen/die eine prozentuale Reduktion um 75 % bei mehr als 30 Extrasystolen/h eine Reduktion um 80 %, bei gepaarten ventrikulären Extrasystolen mehr als 10/die eine Reduktion um 90 % erfolgen.

Diese Methode auf unsere Studie angewendet, d.h., wenn wir einen rhythmogenen Effekt des hohen Lithiumspiegels im Serum bei Einmalgabe vermuten würden, würde eine prozentuale Erhöhung der Rhythmusstörungen bei Einmalgabe erforderlich machen.

Die dokumentierten Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG von 18 Patienten erfüllen nicht die geforderten Kriterien, die einen möglichen rhythmogenen Effekt der erhöhten Lithiumkonzentration im Serum bei Einmalgabe belegen würden.

Die Erhöhung der gepaarten Extrasystolen bei Patient 15, bei Einmalgabe (4 vor Applikationsänderung, 27 bei Einmaldosierung von Quilonum) erfüllt die von Wegscheider geforderten Kriterien nicht.

Nach Erhöhung der gepaarten Extrasystolen auf 27 wurde der Patient wieder auf die ursprüngliche Gabe von zweimal täglich Quilonum retard umgestellt. Eine, drei Tage später angesetzte Langzeit-EKG-Dokumentation über 24 h, erbrachte 41 gepaarte Extrasystolen/die.

Der Langzeit-EKG-Befund von Kontrollpatient 18 mit dem Anstieg der VES (171 VES bei der ersten Untersuchung, 622 VES bei der zweiten Untersuchung) erfüllte die geforderten Kriterien, um von einem rhythmogenen Effekt sprechen zu können. Der Patient bekam als Kontrollpatient während der ersten und zweiten Untersuchung Quilonum retard in unveränderter Applikationsweise. Aus diesem Grund dürfte die Zunahme der Rhythmusstörung nicht auf einen Effekt des Lithiums zurückzuführen sein.

Folgende Schlußfolgerung ist zulässig:

Von einem Zusammenhang zwischen Rhythmusstörungen und maximaler Lithiumkonzentration im Serum bei Einmaldosierung kann bei unserem Patientenkollektiv nicht gesprochen werden.

#### 5.7.2. Vergleich mit der Literatur

Tangedahl et al. (40) führen den Fall eines 46jährigen herzgesunden Mannes mit einem Lithiumspiegel (0,9 mmol/l) an, der multiple VES entwickelte.

Nach Absetzen von Lithium waren die VES im 12-Kanal-EKG nicht mehr nachweisbar.

Die Reexposition mit Lithium brachte die VES wieder zum Erscheinen.

Habibzadeh et al. (11) berichten von einem Fall von Lithiumintoxikation (3,0 mmol/l), wo sich auf der Grundlage einer Sinusbradyarrhythmie VES entwickelten.

Middelhoff et al. (24) untersuchten Elektrokardiogramme von 31 Patienten und 10 Gesunden, die mehrere Wochen Lithium einnahmen. 30 Patienten (Gruppe A) wurden vor und nach 2 Wochen der Lithiumtherapie untersucht. 18 Patienten (Gruppe B) erhielten eine Dauerbehandlung mit Lithium. Die mittlere Lithiumkonzentration im Serum betrug  $0,96 \pm 0,24$  mmol/l. Bei den gesunden Versuchspersonen kam es zu einer diskreten Verlängerung der PQ-Zeit von 0,15 sek. auf 0,16 sek. Extrasystolen traten in zwei Fällen auf.

Bei Patientengruppe A verlängerte sich die PQ-Zeit von 0,16 sek. auf 0,19 sek.

In der Gruppe B der Dauertherapie-Patienten fand sich bei 9 von ihnen ein AV-Block I<sup>o</sup>. Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß über die Hälfte dieser Patienten nicht näher erläuterte Zusatzmedikation erhielten.

Albrecht et al. (2) konnten in einer eigenen Studie an 12 Gesunden und 20 Langzeitpatienten keine ins Gewicht fallende Reizbildungs- oder Reizleitungsstörungen des Herzens feststellen.

Die wohl umfassendste Studie über im Langzeit-EKG erfasste Rhythmusstörungen führten Tilkian et al. (41) bei 12 Patienten durch. Die Studie wurde vor und unter Lithiumtherapie mithilfe eines 12-Kanal- und Langzeit-Elektrokardiogramms (Bereich 16 bis 193 Stunden) durchgeführt. Von den 12 Patienten zeichneten sich 5 Patienten durch vorbestehende Herzkrankheiten und Rhythmusstörungen aus. Tilkian et al. (41) kamen zu dem Schluß, daß Lithium die Häufigkeit von SVES und SVT vermindern kann.

Außerdem können unter Lithium erstmals VES oder VT auftreten oder vorbestehende Rhythmusstörungen sich verschlimmern.

Alle diese Befunde wurden von Serumelektrolytwerten im Normbereich begleitet.

Wenn wir nur ähnlich Tilkian die Langzeit-EKG-Befunde unserer Patienten einzeln betrachten, können wir nicht wie er von einem Trend, Verminderung der Häufigkeit von SVES, SVT, Verschlimmern oder Auftauchen von SVES sprechen. Weiter ist zu bemerken, daß sich unter dem Patientengut von Tilkian 5 Patienten mit einer vorbestehenden Herzerkrankung befanden. Seine Untersuchungen fanden vor und unter Lithiumtherapie statt. Wir können nur untersuchen, ob eine höhere Serumkonzentration des Lithiums bei Einmaldosierung irgendeine Beeinflussung des Reizleitungssystems des Herzens sprich irgendeine Rhythmusstörung hervorruft.

Vorbestehende VES verschlimmern sich bei zwei Patienten.  
Vorbestehende VES vermindern sich in ihrer Häufigkeit  
bei vier Patienten.

Bei zwei Patienten tauchen VES zum ersten Mal auf.

Bei vier Patienten tauchen vorbestehende SVES in geringerem  
Anzahl auf.

Bei drei Patienten verschlimmert sich die Häufigkeit vorbestehender SVES.

Bei einem Patienten tritt zum ersten Mal eine SVES/24 h auf.

Bei einem Patienten vermehrt sich die Anzahl vorbestehender VT.

Bei drei Patienten nimmt die Häufigkeit vorbestehender SVT ab.

Bei zwei Patienten vermehrt sich die Anzahl vorbestehender SVT.

Bei einem Patienten verschwinden vorbestehende SVT.

Diese Aufzählung mag als weiterer Hinweis für die Nichtbeeinflussbarkeit eventueller Rhythmusstörungen durch höhere Lithiumkonzentrationen stehen.

Viele Autoren (1, 17, 18, 36, 41, 42) unterstützen diese Behauptung.

Als weiterer Hinweis kann Kontrollpatient 18 dienen, in dessen Langzeit-EKG-Befund sich trotz Verabreichung der gleichen Dosierung eine Erhöhung der VES von 171 auf 622 findet.

6.

## ZUSAMMENFASSUNG

Lithium wird in der Psychiatrie zur Prophylaxe affektiver Psychosen verordnet.

Es ist üblich, die Gabe von Lithium auf mehrmalige Tagesdosierungen zu verteilen, dadurch wird eine gleichmäßige Konzentration im Serum erreicht. Unerwünschte Wirkungen, die bei einem hohen Lithiumspiegel auftreten, können vermieden werden.

Neuere Untersuchungen aus dem Jahre 1983 haben gezeigt, daß bei Einmal-Applikation von Lithium einerseits sehr hohe maximale Lithiumspiegel, andererseits aber auch sehr niedrige Lithiumspiegel gemessen werden. Zu dem Zeitpunkt minimaler Lithiumkonzentrationen im Serum könne sich, so wird postuliert, der Organismus, speziell die Nieren als Ausscheidungsorgane, einem Regenerationsprozeß unterziehen. Durch eine verbesserte Fähigkeit den Harn zu konzentrieren und eine Abnahme der Polyurie, wie in einzelnen Studien nachgewiesen, soll diese Behauptung Unterstützung finden.

Ziel dieser Studie war es nun, die veränderte Pharmakokinetik bei Einmalgabe eines Retards sowie eines Normalpräparates, in Korrelation zum Auftreten unerwünschte Wirkungen zu setzen.

Als Beispiel unerwünschter Wirkungen wurde für diese Studie kardiologische Parameter gewählt.

In die Studie aufgenommen wurden 19 Patienten, die sich entweder in stationärer oder ambulanter Betreuung der Psychiatrischen Universitätsklinik München befanden.

17 Patienten nahmen Lithium als Langzeittherapeutikum in der üblichen zweimal täglichen Applikation als Retardpräparat zu sich.

Gruppe 1 - 7 wurde auf die Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> umgestellt.

Gruppe 8 - 16 auf die Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup>.

Gruppe 16 - 19 dient als Kontrollgruppe.

Die Aufteilung entstand durch Randomisierung.

Alle Patienten wurden einer kardiologischen Untersuchung (12-Kanal-EKG, RÖ-Thorax, N, K, Ca) am Tag 1 unterzogen.

Die ersten Messungen und Untersuchungen am Tag 2, wurden unter der, für die Patienten gewohnte Applikationsweise durchgeführt.

Am Tag 3 nahmen die Patienten der Gruppe 1 - 7 die volle Tagesdosis von Quilonum retard<sup>R</sup> als Einmalgabe abends um 20.00 Uhr zu sich.

Die Patienten der Gruppe 8 - 16 nahmen die volle Tagesdosis von Quilonum<sup>R</sup> als Einmalgabe zu sich.

Frühestens nach vierzehn Tagen wurden die Patienten einbestellt und denselben Untersuchungen und Messungen unterzogen. Blutentnahme zur Bestimmung der Lithiumkonzentration im Serum und von Na, K, Ca, 12 - Kanal EKG sowie eine Langzeit-EKG-Dokumentation wurden durchgeführt.

Im 12-Kanal-EKG wurde die längste QT-Strecke aller Ableitungen und die längste QT-Strecke bei maximalem Lithiumspiegel gemessen.

Das Langzeit-EKG dokumentiert VES, VT,SVES, SVT und Asystolien über 24 h.

Im Serum wurde ab 20.00 Uhr vierstündlich die Lithiumkonzentration bestimmt. Um 8.00 Uhr früh des nächsten Tages erfolgte eine nochmalige Bestimmung der Lithiumkonzentration im Serum.

#### 6.1. Ergebnisse Pharmakokinetik

Bei der Einmaldosierung, sowohl von Quilonum retard<sup>R</sup> als auch von Quilonum<sup>R</sup> wird um 20.00 Uhr, (24 h nach letzter Tabletteneinnahme) im Mittelwertvergleich ein niedrigerer Wert ermittelt, als bei der üblichen zweimaligen Gabe von Quilonum retard .  
(Patientengruppe 1 - 7,  $\bar{x}$  0.71,  $\pm$  0.14 versus  $\bar{x}$  0.66,  $\pm$  0.12, Patientengruppe 8 - 16,  $\bar{x}$  0.54,  $\pm$  0.12 versus  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.13,  $p \leq 0.01$ ).

Bei der Einmaldosierung von Quilonum retard<sup>R</sup> und Quilonum<sup>R</sup> wird natürlich eine höhere maximale Lithiumkonzentration als bei der gewöhnlichen Applikationsweise gemessen.  
(Patientengruppe 1 - 7,  $\bar{x}$  1.17,  $\pm$  0.16 versus  $\bar{x}$  1.22,  $\pm$  0.46, Patientengruppe 8 - 16, versus  $\bar{x}$  1.02,  $\pm$  0.26 versus  $\bar{x}$  1.5,  $\pm$  0.39, versus  $p \leq 0.0001$ ).

Die, um 8.00 Uhr früh, (12 h nach letzter Tabletteneinnahme), ermittelte Lithiumkonzentration im Serum, erreicht im Mittelwertvergleich sowohl, bei Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup>, als auch bei Quilonum<sup>R</sup> einen höheren Wert als bei der gewöhnlichen Applikationsweise.

(Patientengruppe 1 - 7,  $\bar{x}$  0.79,  $\pm$  0.14 versus  $\bar{x}$  0.99,  $\pm$  0.2,  $p \leq 0.01$ , Patientengruppe 8 - 16,  $\bar{x}$  0.68,  $\pm$  0.13 versus  $\bar{x}$  0.77,  $\pm$  0.17).

Wegen des, bei Einmalgabe von Quilonum<sup>R</sup> um 20.00 Uhr ermittelten niedrigen Wertes (Patientengruppe 8 - 16,  $\bar{x}$  0.43,  $\pm$  0.13), der unter dem in der Literatur empfohlenen Konzentrationsbereich (mindestens 0.6 mmol/l) liegt, wird die Einmalgabe von Quilonum retard<sup>R</sup> empfohlen.

#### 6.2. Ergebnisse des 12-Kanal-EKG (QT, QT<sub>c</sub>)

Alle Mitglieder dieses Patientenkollektivs zeigten über dem Normalbereich, bis in den + 20 %-Bereich der Standardabweichung eines QT N, liegende QT-Werte.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der maximalen Lithiumkonzentration im Serum bei Einmalgabe und einer QT-Streckenveränderung konnte nicht ermittelt werden.

#### 6.3. Ergebnisse der Langzeit-EKG-Dokumentation

In unserem Patientenkollektiv läßt sich kein direkter Zusammenhang zwischen der maximalen Lithiumkonzentration im Serum und Rhythmusstörungen erkennen.

### Literaturliste

1. Albrecht J./ Müller - Oerlinghausen B.:  
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Lithium  
Dtsch. Med. Wochenschr. 105, 651 - 655 (1980)
2. Albrecht J./ Müller - Oerlinghausen B.:  
EKG Veränderungen unter akuter und chronischer  
Applikation von Lithium.  
Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 10,  
325 - 333 (1979)
3. Carmeliet E.E.:  
Influence of lithiumions on the transmembrane  
potential and content of cardiac cells  
J. Gen. Physiol. 47, 501 (1964)
4. Demers R. G./ Heninger G.R.:  
Elektrocardiographic T - wave changes during  
lithiumcarbonate treatement.  
JAMA 218, 381 - 386 (1971)
5. Dumovic P./ Burrows G.D./ Chamberlain K./ Sloman J.  
Effect of therapeutic dosage of lithium on  
the heart.  
Br. J. Clin. Pharmacol. 9, 599 - 604 (1980)
6. Eliassen P./Andersen M.:  
Sinoatrial block during lithium treatment  
Eur. J. Cardiol 3 97-98 (1976)
7. Girke W./Krebs F.A./Müller-Oerlinghausen B.:  
Effects of lithium on elektromyographic  
recording in man  
Int. Pharmacopsychiat. 10 24 (1975)
8. Greil W.:  
Lithiumprophylaxe  
Die Med. Welt 27 517-522 (1976)
9. Greil W./v. Calkar D.:  
Lithium: Grundlage und Therapie  
Psychopharmakologie 162-194 (1984)

10. Greil W.:  
Therapie mit Lithium Salzen und Rezidivverhütung  
bei phasischen Psychosen  
Therapiewoche 27 1286-1300 (1977)
11. Habibzadeh M./Zeller N.H.:  
Cardiac arrhythmia and hypopotassemia in  
association with lithium carbonate overdose  
South Med. J. 70 628-630 (1977)
12. Halhuber M.J./Günther R./Ciresa M.:  
EKG - Einführungskurs  
6. Auflage 1978
13. Hansen H.F./Amidsen A.:  
Lithium intoxication: report of 23 cases and  
review of 100 cases from the literature  
A. J. Med. New Ser. 186 123-144 (1978)
14. Horowitz L.C./Fisher G.U.:  
Acute lithium toxicity  
N. Engl. J. Med. 281 1369 (1969)
15. Jacob A. I./Hope R.R.:  
Prolongation of the Q-T intervall in lithium  
toxicity  
J. Electrocardiol. 12 117-119 (1979)
16. Jaffe C.M.:  
First-degree atrioventricular block during  
lithium carbonate treatment  
Am. J. Psychiatry 134 88-89 (1977)
17. Kirchmair H./Kirchmair W.:  
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Lithium  
Therapie  
Neuropsychiatr. Clin. 1 39-56 (1982)
18. Kleinert M.:  
Myokardiopathie unter Lithium Therapie  
Med. Klinik 69 494-499 (1974)

19. Klinge R.:  
Das Elektrokardiogramm  
2. Auflage 1982
20. Lang I.W./Herrmann R.:  
Eine Methode zur flammenphotometrischen  
Lithiumbestimmung im Serum  
Zeitschrift Ges. Exp. Med. 139 200 (1965)
21. Lauritzen B.J./Møllerup E.T./Plenge P./Schou M.  
Serum lithium concentrations around the clock  
with different treatment regimens and the diurnal  
variation of the renal lithium clearance  
Acta Psychiat. Scand. 64 314-319 (1981)
22. Leitner E.R.v./Tietze U./Andresen R./Schröder R.:  
Rechnerkompatibles Langzeit-EKG Analysegerät  
zur Erfassung einfacher und komplexer Rhythmus-  
störungen: Systembeschreibung und Untersuchung  
der Analysengenauigkeit  
Z. Kardio. 70 22-27 (1981)
23. Mateer J.R./Clark M.R.:  
Lithium toxicity with rarely reported ECG  
manifestations  
Ann. Emerg. Med. 11 208-211 (1982)
24. Middelhoff H.D./Paschen K.  
Lithiumwirkung auf das EKG  
Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol.  
7 242 (1974)
25. Mitchell J.E./Mackenzie T.B.:  
Cardiac effects of lithium therapy in man:  
a review  
J. Clin. Psychiatry 43 47-51 (1982)
26. Morena H./Denis B./Chatiel G./Jacquot C./  
Machecourt J./Martin-Noel P.:  
Coeur et lithium. A propos d'une observation  
d'intoxication par le lithium avec exploration  
electrocardiographique endocavitaire  
Arch. Mal. Coeur 70 741-748 (1978)

27. Morganroth J./Michelson E.L./Horrowith L.N./  
Josephson M.E./Pearlman A.S./Dunkmann W.B.:  
Limitations of routine long-term electrocardiographic  
monitoring to assess ventricular ectopic  
frequency  
Circulation 58 408-414 (1978)
28. Morgenrath J.:  
Long-term ambulatory electrocardiographic  
recording in the determination of efficacy  
of new antiarrhythmic agents.  
Morgenrath J./Moore E.M./Dreyfus L.S./  
Michelson E.L. (Herausgeber)  
The evaluation of new antiarrhythmic drugs  
Boston, London, 103-111 (1981)
29. Naumann d'Alnoncourt C./Delhaes R./Steinbeck G./  
Lüderitz B.:  
Elektrophysiologische Untersuchungen über die  
kardiale Wirkung von Lithium  
Ver. Dtsch. Ges. Kreisf. Forsch. 42 217-220 (1976)
30. Perry P.J./Dunnen F.J./Hahn R.L./Tsuang M.T./  
Berg M.J.:  
Lithium kinetics in single daily dosing  
Acta. Psychiat. Scand. 64 282-292 (1981)
31. Plenge P./Møllerup E.T./Bolwig T.G./Brun C./  
Hetmar O./Rafaelson O.J.:  
Lithium treatment: Does the kidney prefer one  
daily dose instead of two?  
Acta. Psychiat. Scand. 66 121-128 (1982)
32. Plenge P./Møllerup E.T./Norgaard T.:  
Functional and structural rat kidney changes  
caused by peroral or parenteral lithium  
treatment  
Acta. Psychiat. Scand. 63 303-313 (1981)
33. Risch S.C./Groom G.P./Janowsky D.S.:  
Interfaces of psychopharmacology and cardiology  
Part one  
J. Clin. Psychiatry 42 (1981)
34. Roose P./Bone S./Haidorfer C./Dunner D.L./  
Fieve R.R.:  
Lithium treatment in older patients  
Am. J. Psychiatry 136 (1979)

35. Roose S.P./Nurnberger J.I./Dunner D.L./  
Blood D.K./Fieve R.R.:  
Cardiac sinus node dysfunction during lithium  
treatment  
Am. J. Psychiatry 136 804-806 (1979)
36. Schou M.:  
Elektrocardiographic changes during treatment  
with lithium and with drugs of the imipramine  
typ  
Acta. Psychiat. Scand. 38 330-336 (1962)
37. Schou M.:  
Prophylaktische Lithium Behandlung bei  
manisch-depressiver Krankheit.  
Erfahrungen und Fortschritte der letzten Jahre.  
Nervenarzt 54 331-339 (1983)
38. Schou M./Amidsen A./Thomsen K./Vestergaard P./  
Hetmar O./Mellerup E.T./Plenge P./Rafaelsen O.J.:  
Lithium treatment regimen and renal water handling  
the significance of dosage pattern and tablet  
type examined through comparison of results  
from tow clinics with different treatment regimens.  
Psychopharmacology 77 387-390 (1982)
39. Swedberg V./Winblad B.:  
Heart failure as complication of lithium  
treatment  
Acta. Psychiat. Scand. 196 279-280 (1974)
40. Tangedahl T.N./Gau G.T.:  
Case report  
The New Engl. J. Med. Vol. 287, 17 (1972)
41. Tilkian A.G./Schroeder J.S./Kao J./Hultgren H.:  
Effect of lithium on cardiovascular performance:  
Report on extended ambulatory monitoring and  
exercise testing before and during lithium therapy.  
Am. J. Cardiol. 38 701-708 (1977)
42. Tilkian A.G./Schroeder J.S./Kao J./Hultgren H.N.:  
The cardiovascular effects of lithium in man.  
A review of the literature.  
Am J. Med. 61 665-670 (1977)

43. Tseng H.L.:  
Interstitial myocarditis, probably related to  
lithium carbonate intoxication.  
Arch. Path. 92 444 (1971)
44. Weintraub M./Hes J.P./Rotmensch H.H./  
Soferman G./Iron M.:  
Extreme sinus bradycardia associated with lithium  
therapy.  
Isr. J. Med. Sci. 19 353-355 (1983)
45. Wegscheider K./Andresen P./Leitner E.R.v./  
Schroeder R.:  
Neue Methode zur Erfassung der Spontanvariabilität  
einfacher und komplexer Rhythmusstörungen in  
Abhängigkeit von der Häufigkeit ihres Auftretens.  
Z. Kardiol. 95 71-179 (1982)
46. Wilson J.R./Kraus E.S./Bailas M.M./Rakita L.:  
Reversible sinus-node abnormalities due to  
lithium-carbonate therapy.  
N. Eng. J. Med. 22 1223-1224 (1976)
47. Winkle R.A./Darrington D.C./Schroeder J.S.:  
Characteristics of ventricular tachycardia in  
ambulatory patients.  
Am. J. Cardio. 39 487-492 (1977)

Tabellarische Übersicht der kardiologischen Voruntersuchung, ( Dr.med.Haufe, Med. Klinik Innenstadt )

Legende

SR: Sinusrythmus  
LG: Lagetyp  
HF: Herzfrequenz  
p-W: p-Welle  
Rö.-Th: Röntgen Thorax  
RSB: Rechtsschenkelblock

| Pat.Nr | SR         | LG        | HF | P-W  | PQ   | QRS  | QT   | Besonderheiten                                        | Rö.-Th.                       | sonstige Diagnose              |
|--------|------------|-----------|----|------|------|------|------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1      | regelmäss. | links     | 85 | 0.08 | 0.18 | 0.08 | 0.35 |                                                       | o.b.                          | Struma diff. I-II              |
| 2      | "          | indiffer. | 80 | 0.08 | 0.17 | 0.09 | 0.38 |                                                       | o.b.                          | lab. Hypertonus                |
| 3      | "          | links     | 56 | 0.08 | 0.16 | 0.08 | 0.41 | T-Wellen Abflach.<br>in V <sub>4-6</sub> , Sinusbrad. | o.b.                          |                                |
| 4      | "          | "         | 60 | 0.1  | 0.2  | 0.08 | 0.4  | Sinusbradykardie                                      | o.b.                          | Struma diff. I                 |
| 5      | "          | "         | 85 | 0.08 | 0.19 | 0.1  | 0.36 |                                                       | o.b.                          | Struma diff. I                 |
| 6      | "          | indiffer. | 65 | 0.09 | 0.15 | 0.1  | 0.38 |                                                       | o.b.                          |                                |
| 7      | "          | "         | 70 | 0.1  | 0.19 | 0.1  | 0.4  |                                                       | o.b.                          | Struma diff. II<br>Hypertonie  |
| 8      | "          | steil     | 70 | 0.09 | 0.19 | 0.1  | 0.39 | resp. Arrhythmie                                      | o.b.                          | Struma diff. I                 |
| 9      | "          | links     | 70 | 0.1  | 0.2  | 0.1  | 0.44 | R Verlust V <sub>1-4</sub>                            | o.b.                          | Struma diff. 0                 |
| 10     | "          | "         | 62 | 0.1  | 0.16 | 0.1  | 0.48 |                                                       | Herz<br>re.u.li.<br>vergröss. | Hypertonie<br>Herzinsuffizienz |
| 11     | "          | "         | 90 | 0.08 | 0.18 | 0.09 | 0.4  |                                                       | o.b.                          | V.a Mitralklappen<br>prolaps   |

| Pat.Nr | SR         | LG        | HF | p-W  | PQ   | QRS  | QT   | Besonderheiten                | Rö.- Th.                     | Sonstige Diagnose |
|--------|------------|-----------|----|------|------|------|------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 12     | regelmäss. | indiffer  | 54 | 0.1  | 0.2  | 0.1  | 0.44 | Sinusbradykardie              | o.b.                         |                   |
| 13     | "          | "         | 72 | 0.08 | 0.14 | 0.08 | 0.39 |                               | o.b.                         | Struma nodosa     |
| 14     | "          | links     | 69 | 0.1  | 0.19 | 0.08 | 0.4  |                               | o.b.                         |                   |
| 15     | "          | "         | 71 | 0.12 | 0.14 | 0.1  | 0.4  | inkomp. RSB<br>Q (II,III,aVF) | Herz<br>oberster<br>Normber. |                   |
| 16     | "          | indiffer. | 59 | 0.09 | 0.16 | 0.08 | 0.4  | Sinusbradykardie              | o.b.                         |                   |
| 17     | "          | stell     | 90 | 0.1  | 0.18 | 0.08 | 0.39 |                               | o.b.                         |                   |
| 18     | "          | indiffer. | 69 | 0.1  | 0.2  | 0.09 | 0.41 |                               | o.b.                         |                   |
| 19     | "          | links     | 65 | 0.1  | 0.22 | 0.11 | 0.4  |                               | o.b.                         |                   |

| RR   | III | berechnet nach der Formel $QT = 0.39   RR \pm 0.4$<br>nach HEGGLIN und HOLZMANN |       |       |       |
|------|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
|      |     | - 20"                                                                           | - 10" | + 10" | + 20" |
|      |     |                                                                                 |       |       |       |
| 0.30 | 200 | 0.168                                                                           | 0.189 | 0.21  | 0.252 |
| 0.31 | 190 | 0.168                                                                           | 0.189 | 0.21  | 0.252 |
| 0.33 | 180 | 0.176                                                                           | 0.198 | 0.22  | 0.264 |
| 0.35 | 170 | 0.184                                                                           | 0.207 | 0.23  | 0.276 |
| 0.38 | 160 | 0.192                                                                           | 0.216 | 0.24  | 0.288 |
| 0.40 | 150 | 0.200                                                                           | 0.225 | 0.25  | 0.300 |
| 0.42 | 142 | 0.200                                                                           | 0.225 | 0.25  | 0.300 |
| 0.44 | 136 | 0.208                                                                           | 0.234 | 0.26  | 0.312 |
| 0.46 | 129 | 0.216                                                                           | 0.243 | 0.27  | 0.324 |
| 0.48 | 125 | 0.216                                                                           | 0.243 | 0.27  | 0.324 |
| 0.50 | 120 | 0.224                                                                           | 0.252 | 0.28  | 0.336 |
| 0.52 | 115 | 0.224                                                                           | 0.252 | 0.28  | 0.336 |
| 0.54 | 111 | 0.232                                                                           | 0.261 | 0.29  | 0.348 |
| 0.56 | 107 | 0.232                                                                           | 0.261 | 0.29  | 0.348 |
| 0.58 | 103 | 0.240                                                                           | 0.270 | 0.30  | 0.360 |
| 0.60 | 100 | 0.240                                                                           | 0.270 | 0.30  | 0.360 |
| 0.62 | 96  | 0.248                                                                           | 0.279 | 0.31  | 0.372 |
| 0.64 | 93  | 0.248                                                                           | 0.279 | 0.31  | 0.372 |
| 0.66 | 91  | 0.256                                                                           | 0.288 | 0.32  | 0.384 |
| 0.68 | 89  | 0.256                                                                           | 0.288 | 0.32  | 0.384 |
| 0.70 | 85  | 0.264                                                                           | 0.297 | 0.33  | 0.396 |
| 0.72 | 83  | 0.264                                                                           | 0.297 | 0.33  | 0.396 |
| 0.74 | 81  | 0.272                                                                           | 0.306 | 0.34  | 0.408 |
| 0.76 | 79  | 0.272                                                                           | 0.306 | 0.34  | 0.408 |
| 0.78 | 77  | 0.280                                                                           | 0.315 | 0.35  | 0.420 |
| 0.80 | 75  | 0.280                                                                           | 0.315 | 0.35  | 0.420 |
| 0.82 | 73  | 0.288                                                                           | 0.324 | 0.36  | 0.432 |
| 0.84 | 71  | 0.288                                                                           | 0.324 | 0.36  | 0.432 |
| 0.86 | 70  | 0.288                                                                           | 0.324 | 0.36  | 0.432 |
| 0.88 | 68  | 0.296                                                                           | 0.333 | 0.37  | 0.444 |
| 0.91 | 66  | 0.296                                                                           | 0.333 | 0.37  | 0.444 |
| 0.92 | 65  | 0.296                                                                           | 0.333 | 0.37  | 0.444 |
| 0.94 | 63  | 0.304                                                                           | 0.342 | 0.38  | 0.456 |
| 0.96 | 62  | 0.304                                                                           | 0.342 | 0.38  | 0.456 |
| 0.99 | 60  | 0.312                                                                           | 0.351 | 0.39  | 0.468 |
| 1.03 | 58  | 0.320                                                                           | 0.360 | 0.40  | 0.480 |
| 1.07 | 56  | 0.320                                                                           | 0.360 | 0.40  | 0.480 |
| 1.11 | 55  | 0.328                                                                           | 0.369 | 0.41  | 0.492 |
| 1.15 | 52  | 0.336                                                                           | 0.378 | 0.42  | 0.504 |
| 1.20 | 50  | 0.344                                                                           | 0.387 | 0.43  | 0.516 |
| 1.25 | 48  | 0.352                                                                           | 0.396 | 0.44  | 0.528 |
| 1.30 | 46  | 0.352                                                                           | 0.396 | 0.44  | 0.528 |
| 1.36 | 44  | 0.360                                                                           | 0.405 | 0.45  | 0.540 |
| 1.43 | 42  | 0.376                                                                           | 0.423 | 0.47  | 0.564 |
| 1.50 | 40  | 0.384                                                                           | 0.432 | 0.48  | 0.576 |
| 1.73 | 35  | 0.408                                                                           | 0.459 | 0.51  | 0.612 |
| 2.00 | 30  | 0.424                                                                           | 0.477 | 0.53  | 0.636 |
| 2.40 | 25  | 0.480                                                                           | 0.540 | 0.60  | 0.720 |

Tabelle von Hegglin und Holzmann  
Normalbereichstabelle des QT mit Standartabweichung

| Patient | Kalzium |      | Kalium |      | Natrium |      |
|---------|---------|------|--------|------|---------|------|
|         | vor     | nach | vor    | nach | vor     | nach |
| 1       | 4.7     | 4.9  | 3.8    | 4.0  | 138     | 141  |
| 2       | 4.6     | 4.8  | 4.5    | 4.4  | 142     | 137  |
| 3       | 5.0     | 4.6  | 4.1    | 3.8  | 138     | 136  |
| 4       | 5.1     | 5.5  | 4.0    | 4.1  | 139     | 140  |
| 5       | 5.2     | 5.4  | 4.0    | 4.0  | 140     | 142  |
| 6       | 5.1     | 5.3  | 4.0    | 4.3  | 140     | 140  |
| 7       | 5.5     | 4.8  | 4.3    | 4.1  | 136     | 136  |
| 8       | 4.6     | 4.9  | 4.2    | 4.2  | 140     | 137  |
| 9       | 4.7     | 4.8  | 4.1    | 4.2  | 140     | 140  |
| 10      | 4.8     | 5.0  | 4.2    | 4.2  | 143     | 139  |
| 11      | 4.9     | 4.8  | 4.6    | 3.9  | 137     | 140  |
| 12      | 4.7     | 4.8  | 5.3    | 5.1  | 140     | 140  |
| 13      | 4.8     | 4.7  | 4.1    | 4.1  | 141     | 136  |
| 14      | 4.9     | 4.8  | 4.1    | 4.0  | 141     | 137  |
| 15      | 4.9     | 4.8  | 4.0    | 3.9  | 140     | 140  |
| 16      | 4.7     | 4.8  | 4.2    | 4.2  | 136     | 139  |

Tabelle der Elektrolythkonzentrationen im Serum von Ka(mval/l),  
K(mval/l) und Na(mval/l) aller Patienten

ROHWERTTABELLE.

Items 1 - 56 der Patienten 1 - 19.

- 1: Lithiumdosis 20 Uhr ( mval mal 10 ).  
17: Anzahl der VES im Langzeit - EKG.  
18: " " SVES.  
19: " " Asystolien.  
20: " " SVT.  
21: " " VT.  
26: Längste QT - Strecke ( mal 100 ).  
27: QTc ( mal 100 ).  
32: QT<sub>Li</sub>.max. ( mal 100 ).  
33: QTc<sub>Li</sub>.max. ( mal 100 ).  
34: Lithiumkonzentration i. S. um 20 Uhr.(mval/l mal 100).  
35: " " " " " 20.30 Uhr.  
36: " " " " " 21 Uhr.  
37: " " " " " 21.30 Uhr.  
38: " " " " " 22 Uhr.  
39: " " " " " 22.30 Uhr.  
40: " " " " " 23 Uhr.  
41: " " " " " 23.30 Uhr.  
42: " " " " " 24 Uhr.  
43: " " " " " 0.30 Uhr.  
44: " " " " " 1 Uhr.  
45: " " " " " 1.30 Uhr.  
46: " " " " " 2 Uhr.  
47: " " " " " 8 Uhr.  
48: maximale Lithiumkonzentration i. S. (mval/l mal 100 ).  
49: Stundenzahl nach letzter Tabletteneinnahme (20 Uhr)  
nach welcher der jeweils maximale Lithiumspiegel  
i. S. gemessen wurde.  
50: Ca (mval/l mal 10).  
51: K (mval/l mal 10).  
52: Na (mval).  
54: Alter der Patienten in Jahren.  
55: Gewicht der Patienten in KG.  
56: Dauer der Lithiumtherapie in Jahren (mal 10).

ROHWERTTABELLE

Items 1 - 56 vor Wechsel der Applikation und Dosierung.

|     |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| 1:  | 183<br>122 | 122<br>120 | 122<br>244 | 122<br>183 | 122<br>183 | 183<br>183 | 122<br>122 | 122<br>122 | 183<br>180 | 244 |
| 17: | 0<br>16    | 0<br>0     | 0<br>22    | 32<br>19   | 0<br>167   | 0<br>0     | 15<br>0    | 0<br>171   | 0<br>0     | 0   |
| 18: | 15<br>0    | 0<br>40    | 3<br>10    | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>365   | 2<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 17  |
| 19: | 9<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 744<br>0   | 0<br>0     | 16<br>1    | 0<br>0     | 2<br>0     | 0<br>0     | 0   |
| 20: | 0<br>3     | 12<br>0    | 0<br>8     | 0<br>1     | 0<br>0     | 0<br>289   | 0<br>76    | 0<br>0     | 14<br>0    | 0   |
| 21: | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>4     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0   |
| 26: | 44<br>40   | 38<br>45   | 42<br>39   | 48<br>46   | 41<br>44   | 43<br>41   | 42<br>38   | 39<br>46   | 48<br>40   | 47  |
| 27: | 40<br>46   | 44<br>41   | 43<br>43   | 46<br>43   | 46<br>46   | 44<br>44   | 44<br>41   | 44<br>46   | 52<br>45   | 47  |
| 32: | 44<br>38   | 37<br>45   | 44<br>39   | 47<br>46   | 40<br>44   | 43<br>41   | 42<br>37   | 39<br>46   | 42<br>40   | -   |
| 33: | 40<br>41   | 42<br>41   | 43<br>43   | 41<br>43   | 44<br>46   | 44<br>44   | 44<br>44   | 44<br>46   | 43<br>45   | 47  |
| 34: | 67<br>40   | 56<br>64   | 84<br>53   | 80<br>58   | 54<br>35   | 92<br>68   | 66<br>43   | 45<br>53   | 70<br>80   | 57  |
| 36: | 67<br>38   | 55<br>84   | 80<br>54   | 118<br>58  | 55<br>35   | 84<br>68   | 68<br>43   | 44<br>52   | 65<br>90   | 65  |
| 37: | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .   |
| 38: | 67<br>38   | 54<br>88   | 115<br>140 | 109<br>70  | 55<br>41   | 87<br>68   | 72<br>49   | 42<br>77   | 69<br>86   | 64  |
| 39: | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .   |
| 40: | 104<br>36  | 75<br>92   | 120<br>155 | 92<br>83   | 78<br>58   | 97<br>83   | 108<br>62  | 42<br>90   | 75<br>80   | 102 |
| 41: | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .          | .   |
| 42: | 146<br>88  | 120<br>98  | 122<br>140 | 94<br>92   | 93<br>78   | 118<br>120 | 106<br>69  | 80<br>81   | 84<br>72   | 116 |

ROHWERTTABELLE

Items 1 - 56.

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| .   | .   | .   | 92  | 81  | 128 | 75  | 84  | .   | .   |
| .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
| .   | .   | .   | 90  | .   | 128 | .   | 65  | 128 | .   |
| 77  | 67  | 99  | 70  | 62  | 97  | 78  | 60  | 84  | 80  |
| 49  | 50  | 78  | 68  | 65  | 74  | 58  | 70  | 72  |     |
| 146 | 120 | 122 | 118 | 93  | 118 | 108 | 80  | 84  | 116 |
| 88  | 98  | 155 | 92  | 81  | 128 | 75  | 90  | 90  |     |
| 40  | 40  | 40  | 10  | 40  | 40  | 30  | 40  | 40  | 40  |
| 40  | 40  | 30  | 45  | 50  | 50  | 50  | 30  | 40  |     |
| 47  | 46  | 50  | 51  | 52  | 51  | 55  | 46  | 47  | 48  |
| 49  | 47  | 48  | 49  | 46  | 50  | 49  | 46  | 46  |     |
| 38  | 45  | 41  | 40  | 43  | 40  | 43  | 42  | 41  | 42  |
| 46  | 53  | 41  | 41  | 39  | 48  | 49  | 38  | 41  |     |
| 138 | 142 | 138 | 139 | 140 | 140 | 136 | 140 | 140 | 143 |
| 137 | 140 | 141 | 141 | 139 | 138 | 136 | 136 | 138 |     |
| 38  | 46  | 55  | 58  | 43  | 25  | 60  | 26  | 41  | 61  |
| 36  | 58  | 47  | 40  | 47  | 30  | 25  | 53  | 55  |     |
| 75  | 58  | 74  | 76  | 95  | 68  | 83  | 69  | 79  | 72  |
| 81  | 72  | 60  | 88  | 102 | 64  | 64  | 90  | 96  |     |
| 70  | 30  | 35  | 100 | 40  | 30  | 110 | 30  | 90  | 120 |
| 1   | 130 | 60  | 50  | 80  | 70  | 1   | 30  | 140 |     |

# ROHWERTTABELLE

Items 1 - 56 nach Wechsel der Applikation und  
Dosierung ( Einmalgabe ).

|     |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| 1:  | 366<br>243 | 183<br>243 | 244<br>324 | 244<br>365 | 244<br>285 | 366<br>365 | 244<br>122 | 243<br>122 | 284<br>189 | 324 |
| 17: | 1<br>9     | 0<br>0     | 0<br>1     | 60<br>0    | 0<br>299   | 0<br>0     | 1<br>0     | 0<br>622   | 0<br>0     |     |
| 18: | 3<br>1     | 0<br>56    | 9<br>12    | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>281   | 1<br>0     | 0<br>1     | 3<br>2     | 1   |
| 19: | 20<br>0    | 0<br>0     | 1<br>0     | 425<br>0   | 0<br>0     | 108<br>0   | 0<br>2     | 2<br>0     | 2<br>0     |     |
| 20: | 0<br>18    | 0<br>0     | 0<br>1     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>172   | 0<br>93    | 0<br>0     | 3<br>0     |     |
| 21: | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>27    | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>1     | 0<br>0     |     |
| 26: | 48<br>42   | 40<br>46   | 47<br>42   | 46<br>42   | 38<br>47   | 46<br>41   | 44<br>39   | 40<br>44   | 46<br>41   | 4   |
| 27: | 39<br>45   | 45<br>42   | 48<br>45   | 42<br>46   | 42<br>46   | 41<br>41   | 46<br>42   | 43<br>47   | 50<br>45   | 4   |
| 28: | 44<br>70   | 71<br>50   | 58<br>63   | 42<br>60   | 80<br>60   | 46<br>62   | 64<br>78   | 67<br>67   | 67<br>65   | 5   |
| 29: | 43<br>67   | 73<br>49   | 54<br>65   | 40<br>63   | 75<br>59   | 44<br>59   | 62<br>85   | 70<br>65   | 67<br>65   | 5   |
| 30: | 1<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 17<br>0    | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     |     |
| 31: | 2<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 59<br>0    | 0<br>0     | 1<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     | 0<br>0     |     |
| 32: | 35         | 40<br>44   | 46<br>42   | 48<br>41   | 38<br>48   | 46<br>41   | 46<br>39   | 40<br>44   | 46<br>41   |     |
| 33: | 39<br>42   | 45<br>41   | 42<br>42   | 43<br>47   | 45<br>47   | 41<br>41   | 48<br>42   | 43<br>47   | 49<br>45   |     |
| 34: | 79<br>27   | 46<br>38   | 71<br>45   | 59<br>49   | 62<br>33   | 77<br>66   | 71<br>60   | 29<br>50   | 59<br>92   |     |
| 35: | 64         | 63         | 138        | 61         | 33         | 72         | .          | 31<br>.    | 82<br>.    |     |
| 36: | 77<br>80   | 46<br>110  | 66<br>226  | 64<br>90   | 54<br>32   | 81<br>115  | 71<br>.    | 35<br>74   | 112<br>111 |     |

ROHWERTABELLE

Items 1 - 56.

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 7: | .   | 128 | 176 | 115 | 43  | 137 | .   | 54  | 112 | 125 |
| 8: | 70  | 43  | 73  | 66  | 82  | 92  | 95  | 65  | 132 | 125 |
|    | 120 | 145 | 170 | 118 | 40  | 130 | .   | 79  | 127 |     |
| 9: | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | 88  | 161 | 130 |
|    | 105 | 148 | 172 | 132 | 54  | 154 | .   | .   | .   |     |
| 0: | 75  | 43  | 69  | 89  | 123 | 126 | 129 | 98  | 168 | 145 |
|    | 97  | 142 | 162 | 138 | 63  | 181 | .   | 80  | 122 |     |
| 1: | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | 102 | 158 | 140 |
|    | 93  | 135 | 153 | 129 | 89  | 188 | .   | .   | .   |     |
| 2: | 82  | 44  | 112 | 160 | 127 | 144 | 173 | 100 | 155 | 134 |
|    | 88  | 128 | 148 | 126 | 118 | 181 | .   | 74  | 111 |     |
| 3: | .   | .   | .   | 126 | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
|    | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
| 4: | .   | .   | .   | 121 | 159 | 151 | .   | .   | .   | .   |
|    | .   | .   | .   | 115 | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
| 5: | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
|    | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
| 6: | .   | .   | .   | 111 | 150 | 143 | .   | .   | .   | .   |
|    | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   |
| 7: | 120 | 70  | 109 | 91  | 94  | 126 | 86  | 62  | 98  | 70  |
|    | 60  | 77  | 78  | 82  | 60  | 107 | 82  | 54  | 85  |     |
| 8: | 82  | 44  | 112 | 160 | 127 | 159 | 173 | 102 | 168 | 145 |
|    | 120 | 148 | 228 | 138 | 118 | 188 | .   | 80  | 127 |     |
| 9: | 40  | 40  | 40  | 40  | 40  | 50  | 40  | 35  | 30  | 30  |
|    | 20  | 25  | 10  | 30  | 40  | 35  | .   | 30  | 50  |     |
| 0: | 49  | 48  | 46  | 55  | 54  | 53  | 48  | 49  | 48  | 50  |
|    | 48  | 48  | 47  | 48  | 50  | 50  | 51  | 51  | 47  |     |
| 1: | 40  | 44  | 36  | 41  | 36  | 43  | 41  | 42  | 42  | 42  |
|    | 39  | 51  | 41  | 40  | 46  | 33  | 41  | 43  | 47  |     |
| 2: | 141 | 137 | 136 | 140 | 142 | 140 | 136 | 137 | 140 | 139 |
|    | 140 | 140 | 136 | 137 | 144 | 142 | 136 | 142 | 135 |     |
| 3: | 38  | 46  | 55  | 58  | 43  | 25  | 60  | 26  | 41  | 61  |
|    | 36  | 58  | 47  | 40  | 47  | 30  | 25  | 53  | 55  |     |
| 4: | 75  | 58  | 74  | 76  | 95  | 68  | 83  | 69  | 79  | 72  |
|    | 81  | 72  | 60  | 83  | 102 | 64  | 64  | 90  | 96  |     |
| 5: | 70  | 30  | 35  | 100 | 40  | 30  | 110 | 30  | 90  | 120 |
|    | 1   | 130 | 60  | 50  | 80  | 70  | 1   | 30  | 140 |     |



## Lebenslauf

7.6.1951 geboren in München als Sohn von  
Dr. jur. Gottfried Breit, Rechtsanwalt  
und Lieselotte Breit, Hausfrau

1958-1962 Grundschule in München

1962-1972 Neusprachliches Nymphenburger Gymnasium  
in München  
Abitur im Juni 1972

1976-1983 Studium der Humanmedizin an der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Mai 1983 Approbation als Arzt

Mai 1983-  
Dez. 1985 Arbeit an der vorliegenden  
Dissertation

seit Okt.  
1983 Assistenzarzt an der Psychiatrischen  
Klinik der Universität München.









